

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

VOL. XIV
MCMXXXIII

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1932—1933

Über die Atmung im Kindesalter.

Von

Dr. M. DE BRUIN. Oberarzt.

Es gibt einige einfache Probleme der Physiologie, welche in so weit sie sich auf Kinder beziehen nur wenig untersucht worden sind. Dies ist daraus erklärlich, dass den Physiologen meistens das Material fehlt, während das Interesse des Klinikers sich anderen Fragen zuwendet.

Im Laufe der letzten Jahre haben wir bei einer grösseren Zahl von Kindern Gasstoffwechselversuche gemacht mit Hilfe des DUSSEY DE BARENNE und BURGERSCHEN Apparates, wobei die Atmung graphisch registriert wird.¹ Auf diese Weise erhielten wir viele Atmungskurven, welche wir zur Studierung der Atmung von normalen Kindern benutzt haben.

Für eine derartige Untersuchung ist es unerlässlich, dass die Versuchsperson sich während des Experimentes sowohl körperlich wie geistig völlig ruhig verhält, damit die störende Wirkung der Nasenklemme und des Mundstückes auf das Minimum beschränkt wird. Da dies auch eine Voraussetzung ist für das Gelingen der Gasstoffwechseluntersuchungen wurde vom Anfang an darauf die grösste Wert gelegt. Die Atmung wurde erst registriert, wenn das Kind sich nach längerer Vorübung völlig an die Apparatur gewöhnt hatte. Ein gewisser Unterschied mit der normalen, ungehemmten Atmung bleibt natürlich trotzdem bestehen, lässt sich aber nicht vermeiden.

¹ Geneeskundige Bladen 28, III/IV 1930.

1-32255. Acta paediatrica. Vol. XIV.

Unsere Arbeit erstreckte sich auf 50 Kinder. Bei jedem Kinde wurde die Atmung an mindestens 2 Tagen gemessen; nur gute, regelmässige Kurven wurden benutzt. Auf folgendes wurde insbesondere geachtet:

1. die *Atmungsfrequenz* durch Messung der Respirationszahl während 18 Minuten.

2. die *Atmungstiefe*, d. h. die mittlere Luftmenge welche bei einem Atemzug eingeatmet wird (Nomenklatur nach GREGOR¹). Diese wurde aus 100 Atemzügen berechnet.

3. die *Absolute Atmungsgrösse*, d. h. die mittlere Atmungsgrösse pro Minute, welche durch Multiplizierung von Atmungsfrequenz und Atmungstiefe erhalten wird.

4. der *Zusammenhang* zwischen Atmung und Grundumsatz.

Es gibt in der Literatur nur wenige Mitteilungen über die Atmungsfrequenz im Kindesalter. LEDERER und VOGT² berichten, dass oberhalb des Säuglingsalters eine Frequenz > 30 als pathologisch zu betrachten sei. Gerade am Ende des ersten Lebensjahres verringere sich die Frequenz schnell; nachher nur sehr langsam. Nach HISHIKAWA³ ist die Durchschnittsfrequenz im zweiten Lebensjahre 42 pro Minute, im dritten 31, im fünften 26. Für das Alter zwischen 6 und 10 Jahren werden 20—28 Atemzüge als normal angegeben.

GREGOR⁴ hat die Atmung bei Kindern eingehend studiert. Er meint, dass die Atmungsfrequenz so stark wechselt, dass es nicht möglich sei die Durchschnittsfrequenz für ein gewisses Alter genau zu bestimmen. Wohl sei mit dem Ansteigen des Alters ein abnehmen der Frequenz zu bemerken, aber mehr liesse sich nicht aussagen. Die Zahl der von GREGOR untersuchten Kinder ist ziemlich klein; so erstreckte sich seine Arbeit nur auf 11 Kinder über dem zweiten Lebensjahre.

Tabelle 1 zeigt, dass bei Knaben im Alter zwischen 2 1/2

¹ Arch. f. Physiologie, Phys. Abt. 1902 Suppl. S. 59.

² Jahrb. f. Kinderh. 75 S. 1. 1912.

³ Tabulae Biologicae C. OPPENHEIMER und L. PINCUSSEN T. III S. 466 u. f. 1926.

⁴ l. c.

Tabelle 1. Die Atmung bei Knaben.

Nummer	Alter (Jahre)	Gewicht (K. G.)	Datum	Frequenz	Atmungs- tiefe (cm ³)	Absolute At- mungsgrösse (cm ³)
1	2 ⁵ / ₁₂	15,2	3.5. 30	21	213	4436
			7.5. 30	21	191	4055
2	2 ¹⁰ / ₁₂	13,5	12.4. 30	28	254	7218
			16.4. 30	19	203	3926
3	3 ² / ₁₂	13,7	5.5. 30	32	199	6404
			6.5. 30	27	176	4780
4	3 ³ / ₁₂	15,65	23.10. 28	21	199	4137
			24.10. 28	22	193	4299
5	3 ³ / ₁₂	13,15	16.5. 30	26	240	6340
			20.5. 30	26	242	6181
6	3 ⁶ / ₁₂	13,6	15.4. 30	39	188	7350
			16.4. 30	40	183	7318
7	3 ⁷ / ₁₂	16,8	14.3. 30	26	213	5459
			15.3. 30	24	194	4577
8	3 ¹⁰ / ₁₂	11,9	8.5. 30	28	215	5916
			9.5. 30	19	220	4086
9	4 ⁶ / ₁₂	17,35	11.6. 30	24	299	7091
			13.6. 30	23	257	5788
10	5	18,05	4.2. 30	27	207	5636
			7.2. 30	25	210	5162
11	5	16,5	7.6. 30	31	276	8588
			11.6. 30	28	247	6915
12	5 ² / ₁₂	16,6	13.4. 29	20	213	4329
			16.4. 29	21	216	4591
13	5 ² / ₁₂	16,1	10.5. 30	22	305	6701
			15.5. 30	20	206	4081
14	5 ⁸ / ₁₂	18,8	25.4. 30	30	174	5211
			26.4. 30	32	204	6473
15	6 ⁵ / ₁₂	18,25	16.1. 30	18	235	4282
			20.1. 30	19	238	4441

Nummer	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Datum	Frequenz	Atmungs- tiefe (cm ³)	Absolute At- mungsgröÙe (cm ³)
16	6 ⁵ / ₁₂	19,6	28.3. 30	21	264	5500
			2.4. 30	18	278	5089
17	6 ⁹ / ₁₂	15,85	22.2. 29	28	202	5551
			1.3. 29	28	198	5597
18	7 ⁷ / ₁₂	21,25	17.1. 29	22	230	5051
			18.1. 29	22	220	4887
19	8	21,15	23.4. 30	29	248	7160
			24.4. 30	28	214	6024
20	8 ¹ / ₁₂	25	4.6. 30	20	374	7590
			5.6. 30	19	354	6658
21	8 ² / ₁₂	20,7	27.5. 29	23	221	4969
			28.5. 29	21	230	4744
22	8 ³ / ₁₂	21,1	7.6. 30	19	378	7163
			10.6. 30	19	358	6651
23	8 ¹⁰ / ₁₂	26	2.2. 31	20	275	5547
			3.2. 31	22	264	5738
24	9 ⁷ / ₁₂	26,2	1.3. 30	26	272	6961
			6.3. 30	23	267	6080
25	9 ⁹ / ₁₂	24,9	25.1. 30	22	234	5118
			27.1. 30	21	230	4912
26	10	30,5	22.5. 30	14	548	7778
			23.5. 30	17	468	7718

und 10 Jahren kein unzweideutiges allmähliches Abnehmen der Atmungsfrequenz beobachtet wurde. Der Durchschnittswert ist ungefähr 23 pro Minute, der geringste Wert ist 14, der höchste 40. Letzterer wurde wahrgenommen bei einem ganz gesunden Knabe, woraus hervorgeht dass eine Frequenz > 30 nicht immer pathologisch zu sein braucht. Im allgemeinen ist der Unterschied an zwei aufeinander folgenden Tagen sehr gering. Trotz den grossen Unterschiede, welche zwischen den Kindern bestehen, bleibt sich also die Atmungsfrequenz bei demselben

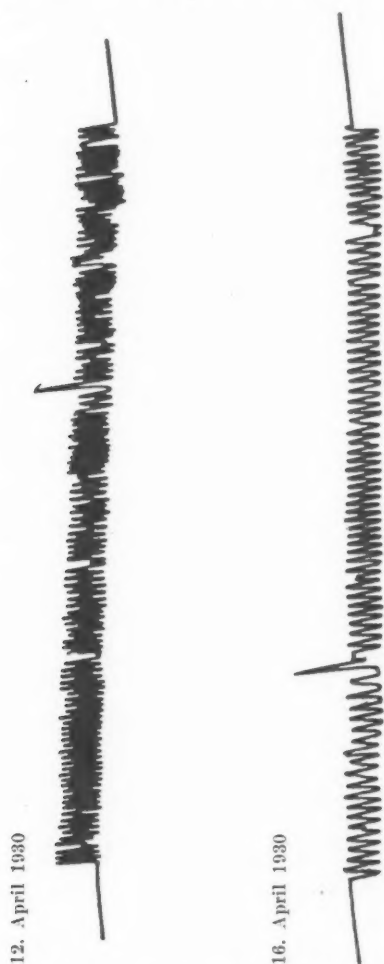


Fig. 1. Die Atmungskurve von Kind 2.

Kinde ziemlich gleich. Ausnahmsweise aber wiesen zwei Kinder (2 und 8) an verschiedenen Tagen grosse Unterschiede auf (von 19 bis 28), welche nicht äusseren Umständen, Fieber,

Tabelle 2. Die Atmung bei Mädchen.

Nummer	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Datum	Frequenz	Atmungs- tiefe (cm ³)	Absolute At- mungsgröße (cm ³)
27	1 ⁷ / ₁₂	9,7	19.1. 29	35	133	4586
			22.1. 29	31	131	4102
28	2 ⁴ / ₁₂	11,0	7.6. 30	28	225	6334
			10.6. 30	33	209	6871
29	3 ² / ₁₂	13,5	5.4. 30	24	194	4626
			7.4. 30	23	203	4629
30	3 ⁶ / ₁₂	15,4	17.10. 28	25	174	4268
			19.10. 28	22	176	3849
31	3 ⁹ / ₁₂	15,6	17.4. 30	17	204	3546
			17.4. 30	19	214	4159
			19.4. 30	21	249	5193
32	3 ¹⁰ / ₁₂	14,0	13.5. 30	23	166	3875
			16.5. 30	22	178	3978
33	4 ² / ₁₂	14,3	9.9. 29	22	195	4280
			10.9. 29	22	188	4048
34	5 ² / ₁₂	23,6	10.2. 30	25	184	4647
			13.2. 30	24	208	4941
35	5 ⁴ / ₁₂	16,4	5.4. 29	24	221	5190
			6.4. 29	26	222	5696
36	5 ⁸ / ₁₂	19,25	20.3. 30	17	230	4000
			20.3. 30	19	306	5907
			21.3. 30	18	202	3655
37	5 ⁹ / ₁₂	14,6	28.4. 30	15	239	3514
			30.4. 30	18	293	5277
38	6	16,25	31.3. 30	17	289	4999
			1.4. 30	18	273	4861
39	6	20,15	7.4. 30	21	259	5459
			11.4. 30	22	311	6789
40	6 ⁹ / ₁₂	21,8	5.6. 28	17	242	4024
			6.6. 28	18	235	4282

Nummer	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Datum	Frequenz	Atmungstiefe (cm ³)	Absolute Atmungsgrösse (cm ³)
41	6 ⁹ / ₁₂	22,55	4.1. 30	21	211	4470
			6.1. 30	21	217	4464
42	7	18,9	13.11. 28	25	182	4464
			14.11. 28	23	192	4455
43	7 ⁴ / ₁₂	18,8	17.6. 29	20	228	4576
			18.6. 29	18	236	4295
44	8 ³ / ₁₂	25,65	19.11. 28	24	227	5423
			20.11. 28	24	214	5124
45	8 ⁷ / ₁₂	23,0	25.4. 30	24	285	6864
			26.4. 30	22	247	5540
46	8 ⁷ / ₁₂	24,2	13.5. 30	14	456	6339
			14.5. 30	15	505	7782
47	9	14,3	1.12. 28	14	258	3591
			7.12. 28	16	228	3625
48	9 ⁴ / ₁₂	29,05	3.6. 30	22	327	7199
			4.6. 30	20	361	7335
49	9 ⁶ / ₁₂	24,3	5.6. 30	16	294	4820
			6.6. 30	19	311	5855
50	9 ⁶ / ₁₂	23,7	22.5. 30	15	352	5419
			23.5. 30	17	338	5838
51	10 ⁴ / ₁₂	33,2	5.5. 30	20	340	6702
			6.5. 30	21	330	6764

Unruhe u. d. zugeschrieben werden konnten. Die Kurven, welche gut gelungen sind, zeigen deutlich den Unterschied des Atmungstypus (Fig. 1).

Tabelle 2 gibt die Resultate der Untersuchung bei Mädchen wieder, welche nicht wesentlich von denen der Knaben abweichen. Wir sehen dieselbe Unveränderlichkeit der Frequenz am verschiedenen Tagen, jedoch ohne die grossen Ausnahmen, welche bei den Knaben auftraten. Die höchste Zahl betrug 35, die kleinste 14 Atemzüge pro Minute, welche beide bei ruhig atmenden

Kindern beobachtet wurden. Die Durchschnittsfrequenz ist auch hier ungefähr 23.

2. Die *Atmungstiefe*. Anfangs meinten wir, dass es Genauigkeitshalber notwendig wäre das Volumen auf 760 mm Druck und 0° oder eventuell 37° C. zu korrigieren. Dies zeigte sich jedoch als überflüssig, da die individuellen Schwankungen so gross sind, dass die kleinen Unterschiede, welche durch den Wechsel der Temperatur und des atmosphärischen Druckes verursacht werden, vernachlässigt werden dürfen.

Auch die Atmungstiefe schwankt bei demselben Kinde nicht sehr stark, nicht mehr als durchschnittlich 20 cm³, aber der Unterschied zwischen den verschiedenen Kindern ist beträchtlich. Der tiefste von uns gefundene Wert betrug 174 cm³, der höchste 378 cm³ (Kind 26, dass stark gesteigerte Werte aufwies, ist hierbei nicht mitgerechnet).

Es ist bemerkenswert, dass in den Fällen von hoher Atmungsfrequenz die Atmungstiefe gering war und umgekehrt. Die Folge der abnormalen Frequenz wird also kompensiert durch eine zweckmässige Änderung der Atmungstiefe. Was das primäre ist, die ungewöhnliche Frequenz oder die abnormale Tiefe lässt sich nicht ohne weiteres sagen.

Wir haben keine nennenswerte Unterschiede, weder in der Grösse noch in den Schwankungen der Atmungstiefe zwischen Knaben und Mädchen gefunden.

Bei einigen Kindern wechselte die Atmungstiefe sehr stark von dem einen Tage auf den anderen. Merkwürdigerweise zeigt Kind 2, bei dem der Unterschied 50 cm³ beträgt, auch grosse Schwankungen in der Atmungsfrequenz, jedoch in der Weise dass gerade an dem Tage der höchsten Frequenz auch die grösste Atmungstiefe gefunden wurde; also das Gegenteil von dem was zu erwarten war. Auch bei den 3 anderen Kindern (3, 8 und 28) welche grosse Frequenzunterschiede aufweisen wurde bei zwei (3 und 8) keine Kompensation durch Veränderung der Atmungstiefe wahrgenommen. Im Gegenteil, bei Kind 3 finden wir dieselben Verhältnisse als bei Kind 2, sei es auch weniger ausgeprägt. Und umgekehrt finden

wir bei den Kindern welche erhebliche Schwankungen in der Atmungstiefe zeigen (9, 13, 26, 31, 36, 37, 39, 45 und 46) mit zwei Ausnahmen (26 und 39) immer, dass die vergrösserte Atmungstiefe mit einer Steigerung der Frequenz zusammengeht, obgleich hier die Unterschiede nur klein sind.

Es ist also wahrscheinlich, dass bei diesen Kindern manchmal eine primäre Ursache für die Steigerung der absoluten Atmungsgrösse besteht, welche entweder durch eine Vermehrung der Atmungstiefe oder durch eine Steigerung der Frequenz und in einzelnen Fällen durch beide erhalten wird.

3:o Die *absolute Atmungsgrösse* unterhegt sehr erheblichen Schwankungen. Es wurden sowohl Werte über 8 L. als unter 4 L. gefunden. Auch bei demselben Kinde wechselt die absolute Atmungsgrösse stark von dem einen Tage auf den anderen, was in Anbetracht der Schwankungen in der Frequenz und in der Tiefe nicht anders zu erwarten war. Sogar bei Erwachsenen gehen die Werte stark auseinander. STAEHELIN und SCHÜTZE¹ untersuchten 14 gesunde Erwachsene und fanden Frequenzunterschiede von 11 bis 20 pro Minute, während die Atmungstiefe zwischen 280 und 900 cm³ und die absolute Atmungsgrösse zwischen 4,8 und 9,5 L. variierte. Diese grossen Unterschiede bei ruhig atmenden Kindern bilden ein merkwürdiges Phänomen, dass sich nicht leicht erklären lässt. Es ist möglich dass die Atmung zeitweilig oberflächlich ist wie manchmal bei Säuglingen, wodurch die Mischung mit der Expirationsluft grösser wird und die Luft verhältnismässig weniger geändert wieder aus den Lungen ausgeht. Dies liesse sich durch Analysierung der Expirationsluft nachweisen. Weiter könnten Änderungen des Grundumsatzes die Ursache dieser Unterschiede bilden. Bei einer Steigerung des Grundumsatzes nimmt der Sauerstoffbedarf zu und dieser Bedarf kann durch Erhöhung der Atmungsfrequenz oder der Tiefe oder durch beide gedeckt werden. Falls hier tatsächlich die Ursache zu finden wäre, so müsste ein Vergleich des Grundumsatzes mit der absoluten Atmungsgrösse dies herausstellen. Wegen der

¹ Zeitschr. f. Klin. Med. T. 75 S. 15, 1912.

grossen Schwankungen aller dieser Faktoren hat, wenn überhaupt, nur ein Vergleich der am meisten von einander abweichenden Werten einen Sinn.

Tabelle 3 enthält die Kinder, welche ein stark gesteigertes absolutes Atmungsvolumen zeigten und die Angabe ob und in welcher Weise ihr Grundumsatz vom normalen abweicht. Tabelle 4 bezieht sich auf Kinder mit einer sehr niedrigen absoluten Atmungsgrösse. Aus den Tabellen geht hervor, dass

Tabelle 3. Grundumsatz bei Kindern mit grosser absoluten Atmungsgrösse.

Nummer	Absolute Atmungsgrösse	Grundumsatz in Vergleich mit der Standardkurve
6	7350	+
11	8588	+
20	7590	+
26	7778	—
48	7335	—
51	6764	+

der Zusammenhang kein sehr enger ist. Wohl findet man bei erhöhtem Atmungsvolumen oft einen gesteigerten Grundumsatz aber eine deutliche Korrelation ist nicht nachweisbar. Weiter haben wir untersucht ob bei Kindern, deren absolutes Atmungsvolumen an aufeinander folgenden Tagen stark wechselte der Grundumsatz dieselben Schwankungen zeigte (Tab. 5). Auch hier waren die Unterschiede nicht markant genug um einen engen Zusammenhang anzunehmen. Vermutlich muss dies der zu geringen Zahl der Untersuchungen zugeschrieben werden und der Tatsache, dass der Grundumsatz und das absolute Atmungsvolumen zu gleicher Zeit bestimmt wurden. Hätten wir den Grundumsatz auch einige Zeit später untersucht, so hätte sich vielleicht doch eine Korrelation herausgestellt. Denn dass es ein Zusammenhang gibt ist ohne weiteres klar und geht unter mehr aus den GREGOR'schen Untersuchungen hervor,

Tabelle 4. Der Grundumsatz bei Kindern mit kleiner absoluten Atmungsgrösse.

Nummer	Absolute Atmungsgrösse	Grundumsatz in Vergleich mit der Standardkurve
1	4055	—
4	4137	—
12	4329	—
15	4282	+
27	4102	+
30	3849	+
31	3546	—
32	3876	+
33	4048	—
40	4024	0
41	4464	—
42	4455	+
43	4295	+
47	3591	+

Tabelle 5. Grundumsatz und absolute Atmungsgrösse an verschiedenen Tagen.

Nummer	Absolute Atmungsgrösse am 1ten Tage	Absolute Atmungsgrösse am 2ten Tage	Unterschied	Grundumsatz am 1ten Tage	Grundumsatz am 2ten Tage	Unterschied
2	7218	3926	3292	910	835	+ 75
3	6404	4780	1624	870	840	+ 30
8	5916	4086	1830	840	850	— 10
11	8588	6915	1673	1020	890	+130
13	6701	4081	2620	840	830	+ 10
31	3546	5193	1647	770	750	— 20
36	5907	3655	2252	875	715	+160
37	3514	5277	1763	835	800	— 30

welche zeigen dass die Kurve der relativen Atmungsgrösse im Säuglingsalter (die absolute Atmungsgrösse pro Kg Körpergewicht) genau denselben Verlauf zeigt als die des Grundumsatzes.

Vergleichen wir schliesslich unsere Ergebnisse mit der Arbeit von GREGOR so sehen wir, dass die von uns gefundenen Werte meistens etwas höher liegen. Wahrscheinlich kommt das daher, dass GREGOR die Ausatmung untersucht hat, während mit der von uns benutzten KROGH'schen Spirometer die Einatmung gemessen wird. Nun wäre es möglich dass die Kraft, welche benötigt wird um die Glocke in dem GREGOR'schem Apparat bei der Ausatmung zu heben, grösser ist als die welche benötigt wird um bei der Einatmung den Deckel des KROGH'schen Spirometer zu senken. Dabei ist das Volumen der ausgeatmeten Luft geringer als das der eingeatmeten, da der respiratorische Quotient bei unseren Versuchen ungefähr 0,82 betrug, was einen Unterschied von ungefähr 22 % macht. Schliesslich könnte der verhältnissmässig geringe Zahl der von GREGOR untersuchten Kinder von Einfluss sein.

Zusammenfassung.

Bei 51 Kindern im Alter von $1\frac{1}{2}$ bis 10 Jahren wurde die Atmung mit der KROGH'schen Spirometer gemessen. Weder die Atmungsfrequenz noch die Atmungstiefe zeigten bei einem Kinde an zwei aufeinander folgenden Tagen bedeutende Schwankungen. Ein unzweideutiges Abnehmen der Frequenz mit dem Ansteigen des Alters konnte nicht festgestellt werden. Einige Kinder wiesen stark vom normalen abweichende Werte auf. Dann und wann sieht man bei Kindern grosse Schwankungen an verschiedenen Tagen. Merkwürdigerweise gehen dabei öfters erhöhte Frequenz mit vergrösserter Tiefe zusammen. Dies tritt deutlich hervor in den erheblichen Unterschieden in der absoluten Atmungsgrösse.

Ein enger Zusammenhang zwischen gesteigertem Grundumsatz und erhöhter absoluter Atmungsgrösse wurde nicht beobachtet.

Vergleichende Untersuchungen über den Kalk- und Phosphorgehalt des Blutes bei Kindern mit ganz cariesfreiem und mit stark cariösem Gebiss.

Von

I. JUNDELL und H. MAGNUSSON.¹

Ist der einmal gebildete Zahnschmelz eine lebendige Masse, d. h. wird der fertige Zahnschmelz durch einen, wenn auch noch so langsamen, Stoffwechselmaterial führenden Saftstrom durchströmt, oder ist derselbe, nachdem er einmal fertiggebildet worden ist, eine tote Masse, die zwar event. gewisse Veränderungen durchmachen und darbieten kann, dies aber dann nur unter solchen Bedingungen und nach denjenigen Gesetzen, die bei den Mineralien der toten Natur zur Geltung kommen? Ist der Zahnschmelz mit anderen Worten ein Gewebe, dessen Beschaffenheit sich, wenn auch noch so langsam, mit den Veränderungen im Blut- und Saftstrom des Organismus, also von innen her, verändern kann, oder verbleibt derselbe bei und durch solche inneren Veränderungen des übrigen Organismus ganz unbeeinflusst und wirken auf ihn nur von aussen herrührende, fysikalische und chemische Agentia?

Die ausserordentlich wichtige Bedeutung dieser Frage geht aus dem Umstande hervor, dass dieselbe den Ausgangs- und Angelpunkt bildet für die ganze Diskussion über Ätiologie, Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der Zahncaries. Wird diese Frage betreffs der Vitalität des Zahnschmelzes verneinend beantwortet, so starrt uns unmittelbar die Hoffnungs-

¹ Untersuchung in Anschluss an eine Arbeit von I. JUNDELL und J. BILLING, die später veröffentlicht werden wird.

losigkeit klar entgegen, die Zahncaries schon gebildeter Zähne durch medizinische oder dietätische Mittel prophylaktisch oder therapeutisch bekämpfen zu wollen. Und ganz besonders muss bei einem solchen Nein auch die von zahlreichen Zahnärzten gegen Caries in therapeutischer Absicht verordnete Zufuhr von verschiedenen Vitaminen als unsinnig bezeichnet werden. Auch die oberflächlichste wissenschaftliche Beschäftigung mit der Frage nach der Ätiologie, Pathogenese, Prophylaxe oder Therapie der Zahncaries setzt also eine Betrachtung über die Vitalität des Zahnschmelzes voraus.

Leider kann die Frage betreffs der Vitalität des Zahnschmelzes bei dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht beantwortet werden, was daraus hervorgeht, dass die verschiedenen Forscher auf diesem Gebiete, auch die hervorragendsten, sich hier in ganz entgegengesetzter Richtung äussern.¹

Unter solchen Verhältnissen ist die Berechtigung gegeben, bei einer wissenschaftlichen Arbeit über Zahncaries von der Hypothese auszugehen, dass der schon gebildete Zahnschmelz eine lebendige Masse bildet, dass derselbe also von wenigstens minimalen Saftströmungen, d. h. vom allgemeinen Stoffwechsel des Körpers wenigstens in gewissem Maasse beeinflusst wird. Aber auch wenn es sich so verhalten würde, dass der schon voll ausgebildete Zahnschmelz ein ganz totes, von innen her unzugängliches Mineral bildet, so muss man sich vor Augen halten, dass eine Unabhängigkeit des Schmelzes vom inneren Stoffwechsel bei seiner Bildung nicht denkbar ist. Im Momente der Zahnschmelzdeposition werden nämlich die Eigenschaften des neugebildeten Schmelzes — z. B. sein absoluter und relativer Gehalt an den verschiedenen anorganischen Bestandteilen, die Relation zwischen organischer und anorganischer Masse, die Form- und Strukturverhältnisse der organischen Masse, die äussere Form und die Lagerdichte des Schmelzes an verschie-

¹ Eine kurze Übersicht über die diese Frage betreffende Literatur ist zu finden in der (in englischer Sprache abgefassten) Dissertation von SAM KARLSTRÖM: *Physical, Physiological and Pathological Studies of dental Enamel with special References to the Question of its Vitality*, Svensk Tandläkare-Tidskrift 1931, Suppl. Nr 1, Stockholm, 1931. A.-B. Fahlerantz' Buchdruckerei.

denen Stellen (man denke z. B. an die Emaljgruben) u. s. w. — sicher durch die Stoffwechselverhältnisse des Körpers im weitesten Sinne (beispielsweise also auch durch die hormonalen Verhältnisse) beeinflusst, und a priori ist es nicht auszuschliessen, dass Anomalien des Stoffwechsels zur Zeit der Zahnschmelzbildung auch nach schon beendeter Schmelzbildung vielleicht fortbestehen können. Dies sind die theoretischen Betrachtungen, die als Ausgangspunkt dienten für die nachstehenden Untersuchungen über den Phosphor- und Kalkgehalt des Blutes bei Kindern mit normalem bzw. cariösem Gebiss. Dass bei einer Untersuchung, die von einer Anspruchsfähigkeit bzw. Abhängigkeit des Zahnschmelzes gegenüber den Blut- und Saftströmen des Körpers ausgeht, grade die Frage nach dem Phosphor- und Kalkgehalt des Blutes zuerst das Interesse erregt, ist ohne weiteres zu verstehen.

Als Material für unsere Untersuchungen dienten Kinder hauptsächlich im Schulalter. Da es sich hier zuerst um eine orientierende Untersuchung handelte, so wählten wir für dieselbe nur extremste Fälle aus, d. h. einerseits Kinder mit fehlerfreiem, speziell absolut cariesfreiem Gebiss, andererseits Kinder mit den stärksten Intensitäten von Caries, die man zu sehen bekommt. Für die Möglichkeit solches Material zu untersuchen sind wir teils dem Schularzt der Volksschule der Gemeinde Högalid in Stockholm, Doktor G. NORDENSON, teils dem Chef des Stockholmer Volksschulwesens, Zahnarzt OLOF STRANDBERG, welcher letzterer die von uns gewünschten Fälle aussuchte, zu Dank verpflichtet. Von dem Material der genannten Volksschule haben wir insgesamt 22 Fälle untersucht. Dazu kommen 10 Fälle, die teils der Poliklinik, teils der Privatpraxis entnommen worden sind.

Von den insgesamt 32 untersuchten Kindern hatten 12 fehlerfreie, speziell absolut cariesfreie Gebisse, 20 zeigten die höchsten Grade von Zahncaries, die man zu sehen bekommt.

Bei diesen 32 Kindern wurde der Gehalt des Blutserums an anorganischem Phosphor und an Kalzium untersucht. Der Phosphor wurde kolorimetrisch bestimmt nach dem Verfahren von H. MAGNUSSON und HANS SYLVAN (siehe Acta pæd. Vol.

IX, 1929—1930). Die Kalziumbestimmungen wurden mit KRAMER-TISDALLS Methode ausgeführt. Die Blutentnahme geschah immer bei nüchternem Magen, zwischen 8 bis 9 Uhr morgens. Bei leisestem Verdacht auf Vorhandensein von Fieber wurde die Temperatur der Kinder kontrolliert und zwar deshalb, weil wir Erfahrung darüber hatten, dass Fieber den Mineralgehalt des Blutes verändern kann. (Vergl. I. JUNDELL, Acta Pæd., Vol. VIII, 1928—1929, S. 345, Fussnote.) Alle Untersuchungen wurden in derselben Jahreszeit ausgeführt und zwar in der Zeit Nov. 1931—März 1932, dies um den Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen auf den *P*- und *Ca*-gehalt auszuschliessen. Es wurden ausserdem Fälle mit und ohne caries soweit möglich paarenweise an gleichen oder an ziemlich naheliegenden Tagen für die Blutentnahme genommen.

Die Tabellen I und II, wo die Fälle nach dem Alter geordnet sind, geben eine Übersicht über die Ergebnisse. *P* und *Ca* bezeichnen mgm anorganischen *P* bzw. *Ca* in 100 ccm Blutserum (für jeden Fall Mittel von Doppelbestimmungen).

Unsere Tabellen zeigen bei cariesfreiem Gebiss einen Kalziumgehalt im Blutserum von durchschnittlich 10,55 mgm % mit

Tab. I. Kinder mit cariesfreiem Gebiss.

Nr.	Alter Jahre	Ca mgm %	P mgm %
1	8	9,9	4,7
2	10	10,2	5,0
3	12	11,0	5,8
4	13	—	5,0
5	13	9,8	5,0
6	13	9,9	4,4
7	13	11,8	5,1
8	13	9,6	5,4
9	13	10,8	6,2
10	13	10,0	4,7
11	13	12,0	4,2
12	13	11,0	4,6
		Max. 12,0	Max. 6,2
		Min. 9,6	Min. 4,2
		M = 10,55 ± 0,25	M = 5,01 ± 0,16

Tab. II. Kinder mit cariösem Gebiss.

Nr.	Alter Jahre	Ca mgm %	P mgm %
1	3	9,8	4,7
2	5	9,4	4,5
3	7	10,4	5,0
4	7	8,9	4,1
5	7	9,7	4,9
6	7	10,3	4,8
7	9	10,1	4,4
8	10	9,8	5,2
9	10	10,3	5,3
10	10	9,0	4,2
11	12	—	4,7
12	12	10,1	4,2
13	12	9,6	5,1
14	13	9,6	4,8
15	13	10,5	5,2
16	13	9,4	4,8
17	13	10,7	4,9
18	13	10,0	5,0
19	14	9,9	4,2
20	14	11,0	5,2
		Max. 11,0	Max. 5,3
		Min. 8,0	Min. 4,1
		M = 9,92 ± 0,13 M = 4,71 ± 0,10	

Tab. III. Differenzen für Ca bzw. P zwischen Kindern ohne und Kindern mit Zahncaries.

Diff. Ca cariös-cariesfrei = 0,68 ± 0,28 (Diff. < 3 . m)

Diff. P cariös-cariesfrei = 0,30 ± 0,19 (Diff. < 2 . m)

einem niedrigstem Wert von 9,6 und einem höchsten von 12,0 mgm %. Der entsprechende Mittelwert bei cariösem Gebiss ist 9,92 mgm % mit dem niedrigstem Wert 8,9 und dem höchsten 11,0 mgm %.

Der Gehalt des Blutserums an anorganischem Phosphor war bei cariesfreiem Gebiss durchschnittlich 5,01 mgm % mit niedrigst 4,2 und höchst 6,2 mgm %. Der entsprechende Mittel-

wert bei cariösem Gebiss war 4,71 mgm % mit niedrigst 4,1 und höchst 5,3 mgm %.

Für den normalen Kalkgehalt des Blutserums werden in der Literatur als Durchschnittswerte 10—12 mgm % angegeben mit der Variationsbreite 9,5—12,5 mgm und für den normalen Gehalt des Blutserums an anorganischem Phosphor Werte von 4,5—5,5 mgm %, Werte, die mit abgeschlossenem Wachstum auf 3 mgm herabsinken (vergl. FREUDENBERG, Rachitis und Tetanie in PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch, IV. Auflage).

Wie wir sehen, fallen also die hier gefundenen, in den Tab. I und II angegebenen Mittelwerte für sämtliche Gruppen innerhalb dieser Normalwerte. Schon hierdurch ist es deutlich, dass ein Unterschied zwischen dem *Ca* bzw. *P* des Serums bei Kindern mit und ohne Zahncaries kaum erwartet werden kann, und eine Untersuchung über die Grösse der Differenzen (Tab. III) bestätigt, dass dies auch nicht der Fall ist. In der *Ca*-Gruppe ist die Differenz knapp über, in der *P*-Gruppe sogar kleiner als 2 mal ihres mittleren Fehlers.

Zusammenfassung. Der Phosphor- und Kalziumgehalt des Blutserums wurde bestimmt bei 12 Kindern mit normalem, speziell ganz cariesfreiem Gebiss und bei 20 Kindern, deren Gebiss hochgradigste Zahncaries darbot.

Die Mittelwerte und die Schwankungsbreite für den Gehalt des Blutserums an anorganischem Phosphor und Kalk zeigten sowohl bei den Kindern mit cariesfreiem Gebiss wie bei den Kindern mit cariösem Gebiss ganz normale Werte.

Ein Unterschied in den *P*- und *Ca*-Werten des Blutserums bei Kindern mit cariesfreiem und cariösem Gebisse konnte nicht nachgewiesen werden.¹

¹ Bemerkung bei der Korr. Wir haben gefunden, dass KARSCHAN, KRASNOW und KREJCI in Aug. 1931 (Journ. Dent. Res.) eine der unsrigen ähnlichen Untersuchung (an 15 Erwachsenen mit Zahncaries und 15 ohne Zahncaries) veröffentlicht haben. Die Ergebnisse dieser Verf. stimmen mit den unsrigen ganz überein. Die Untersuchung HAWKINS (im selben Jahr in derselben Zeitschrift veröffentlicht) ist so unvollständig ausgeführt oder wenigstens beschrieben, dass sie nicht berücksichtigt werden kann.

Die röntgenologische Diagnose der kongenitalen, hypertrophischen Pylorusstenose.

Von

Dr. T. MEUWISSEN, und Dr. J. P. SLOOFF,
Internist-Röntgenologe, Kinderarzt.

Das Krankheitsbild der angeborenen Stenose des Pylorus, mag dieselbe durch einen wirklichen Spasmus oder durch Hypertrophie und Spasmus des Ringmuskels zugleich verursacht sein, besteht gewöhnlich aus folgenden, klinischen, objektiv-wahrnehmbaren Symptomen:

1. Abmagerung und »hypertonischem« Aussehen.
2. Heftigem Erbrechen grosser Nahrungsmengen.
3. Sichtbarer Peristaltik des Magens, verlaufend vom linken Oberbauch nach rechts bis zur Nabelgegend oder noch weiter.

»Magensteifung« hat dieselbe Bedeutung. — Über die Möglichkeit, den Pylorustumor durch Palpation zu erkennen, findet man in der Literatur verschiedene Urteile. Einer von uns war in 35 Fällen eigentlich nie im Stande, den Tumor mit Sicherheit festzustellen. Wir legen deshalb diesem Symptom hier keinen besonderen Wert bei.

Selbstverständlich kann eines oder selbst mehrere der genannten Symptome weniger ausgeprägt sein, doch dadurch bei weitem nicht immer der Grad der Erkrankung bestimmt. Man wird jedoch verlangen müssen, dass keines ganz fehlt und auch, dass jedes seine bestimmte Eigenart aufweist. Letzteres z. B., zum Unterschied von starker Stenose des Duodenums, wobei das Erbrechen meist weniger heftig auftritt, und die Peristaltik sich meist weiter nach rechts ausdehnt.

Fehlt eine der genannten Erscheinungen, so kann leicht Pylorusstenose diagnostiziert werden, wo in Wirklichkeit sogenanntes habituelles Erbrechen oder Aerophagie vorliegt, wobei Erbrechen und Abmagerung bestehen kann, die Peristaltik jedoch fehlt.

Analoges gilt von den Fällen mit mehr oder weniger »typischer« Magenperistaltik bei Fehlen von Erbrechen und Stenosesymptomen, Fällen, die wohl jeder einmal beobachtet hat.

Die Anwesenheit aller Symptome mit typischem Charakter gilt dagegen als pathognomonisch für Pylorusstenose. Der Beweis für das Bestehen der Stenose gründet sich in den meisten Fällen (scil. von der Operation) ausschliesslich auf den klinischen Verlauf der Erkrankung. Dasselbe gilt von jenen Fällen, wo die Pylorusstenose wegen Ausbleibens eines der charakteristischen Merkmale ausgeschlossen wird.

Wenn dieser Umstand schon zur Vorsicht mahnt, so wird man nach Kenntnisnahme einer Beobachtung von SAUER (20) noch mehr zur Skepsis geneigt sein. Derselbe konnte bei einem Patienten mit Stenosebefund (Erbrechen, Abmagerung), welcher nie die geringste Peristaltik des Magens aufwies, bei Operation einen stark-hypertrophischen Pylorusmuskel feststellen. Wir aber hatten Gelegenheit, mittels einer Röntgenaufnahme eine Pylorusstenose beobachten zu können, bei welcher das Erbrechen fehlte.

Ist also einerseits Stenose möglich, während eines der markanten Kennzeichen fehlt, so haben wir andererseits zweimal feststellen können, dass beim Vorhandensein sämtlicher, typischer Erscheinungen die Stenose fehlen kann. Einen solchen Fall hat auch »FEER« (5) beobachtet.

Ob es dieser Zweifel ist, der im allgemeinen zur Röntgenuntersuchung führte, ist uns aus dem Studium der Literatur nicht klar geworden. Die Einschätzung der Röntgenuntersuchung, welche von einer vollständigen Leugnung ihres Nutzens, bis zur Empfehlung in zweifelhaften Fällen variiert, lässt annehmen, dass man diese Technik nur anwendet, wenn es sich darum handelt, eine Beobachtung objektiv festzulegen und wenn man versuchen will, den Grad der Stenose zu bestimmen.

Nach FINKELSTEIN (6) ist bis jetzt die Unterscheidung zwischen einer durch echten Spasmus und einer durch Hypertrophie des Pyloruskuskelns verursachten Stenose (wobei der Spasmus sicher teilweise, wenn nicht ausschliesslich Ursache ist) auf rein klinische Beobachtung hin unmöglich. Die Röntgendurchleuchtung würde diese Unterscheidung wohl ermöglichen. (BARRET (22) und BAUERMEISTER (2)).

Die bei Diagnosenstellung nach dem klinischen Verlauf aufgetauchten Zweifel und die Enttäuschungen, die man dabei erfuhr, führten also dazu, ein entscheidendes Resultat durch diese objektive Untersuchungsmethode anzustreben.

Es möge hier in Kürze eine Übersicht darüber folgen, was uns die Untersuchung mittels Röntgenstrahlen bezüglich des Magens eines normalen Säuglings (insofern es hier von Interesse ist) und eines solchen, bei welchem Pylorusstenose vorliegt, gelehrt hat.

Literatur.

Die Meinungen bezüglich der Lage des Magens bei einem normalen Säugling stehen einander schroff gegenüber. Nicht weniger gehen die Ansichten über Grösse, Form, Peristaltik, Möglichkeit einer Peristole, Art und Weise der Füllung, Lage des Pylorus etc. auseinander. Am wahrscheinlichsten wird daher a priori die Meinung jener, deren Untersuchungen bewiesen, dass der Magen des Säuglings keine bestimmte Form oder Lage hat. Diese sind vielmehr von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z. B. von der Haltung während der Untersuchung, der Qualität und Quantität der Nahrung, von der Luftblase, von den benachbarten Organen und besonders von der Elastizität der Magenwand und dem Tonus der Magenmuskulatur.

Fast alle Autoren von Arbeiten über die Röntgenologie des Säuglingsmagens (ALWENS und HUSLER (1), FLESCHE und PETERI (7), ROGATZ (19), VOGT (23), LEVEN et BARRET (13), GROEDEL (9), FISCH und LE WALD (17), THEILE (21)) und andere, die später noch erwähnt werden) setzen die Entleerungs-

zeit eines normalen Magens bei natürlicher Ernährung auf zwei—drei, und bei künstlicher Ernährung auf drei bis vier Stunden. Nach ALWENS und HUSLER (1) kann nach fünf Stunden noch ein Rest im Magen sein. Ein noch längeres Verweilen der Nahrung im Magen wird jedoch als sicher pathologisch betrachtet. Die Entleerung nimmt rasch nach der Nahrungsaufnahme ihren Anfang. Charakteristisch ist für das Röntgenbild die grosse Luftblase.

Als ein nie fehlendes Kennzeichen bei angeborener Pylorusstenose wird eine merkliche Retention der Mahlzeit durch drei bis vier Stunden genannt. Die dann zurückgebliebene Menge wird von manchen als Masstab des Grades der Stenose angegeben.

Eigenartig ist es, dass ALWENS und HUSLER keine verlängerte Entleerungszeit feststellen konnten, was sie als Folge des Erbrechens betrachten.

Merkwürdig ist auch die Beobachtung SAUER's (20), der bei flüssiger Nahrung noch nach vier Stunden eine bedeutende Retention vorfand, während dicker Brei bei demselben Patienten in gleicher Zeit den Magen schon vollständig verlassen hatte.

Nachdrücklich wird die starke Peristaltik nicht nur des Antrum Pylori, sondern auch des Corpus Ventriculi betont (BAUERMEISTER (2), BLOCK (3), FEER (5), HEILE (10), HOTZ (11), IMMINK (12), NOBEL (15), NOBEL und PRIESEL (16), RACH (18), GORTER (8), LEVINSON (14), DE BUYS (4) und THEILE (21)). BAUERMEISTER (2) nimmt ausserdem an, dass eine allseitige Dilatation des Antrum Pylori schon für sich allein auf Stenose schliessen lässt.

Nach HOTZ (11) sowie nach NOBEL und PRIESEL (16) soll man immer eine Verdickung der Magenwand beobachten können. Ersterer weist auch auf die allgemeine Dilatation des Magens hin. ALWENS und HUSLER (1), LEVINSON (14) beobachteten Retroperistaltik.

VEAU (22), der die Anschauung BARRET's vertritt, macht noch auf andere Symptome aufmerksam. In seinen Erörterun-

gen wird die Möglichkeit einer Unterscheidung zwischen wirklichem Spasmus von hypertrophischer Stenose des Pylorusmuskels folgendermassen besprochen:

Das radiologische Syndrom einer Stenose ist: die »lutte peristaltique«, die präpylorische Erweiterung und die verlängerte Dauer der Magenentleerung. Die »lutte peristaltique« kennzeichnet sich durch periodische Krisen intensiver Kontraktionen mit abnormaler Amplitude, die sich über das ganze Organ erstrecken. Sie wechseln mit Phasen der Ermüdung ab, wobei der Magen unbeweglich ist. Die Dauer der Krisen ist abhängig vom Grade und Alter der Stenose, von der Dilatation und dem Zustand der Muskelschicht des Magens. Bei alter Stenose besteht allgemeine Dilatation. Vorher ist schon eine präpylorische Erweiterung vorhanden. Liegt nur verlangsamte Entleerung vor, so ist das noch kein Beweis für Stenose. Ebensowenig ist sie ein Mass des Grades der Stenose, weil auch der Zustand der Muskulatur eine Rolle spielt. Eine Stenose kann auch durch starke Peristaltik kompensiert und solcherweise von ihr verdeckt sein.

Bei echtem Spasmus besteht keine »lutte peristaltique«, im Gegenteile, die Peristaltik ist verringert. Man sieht kurze Wellen von geringer Amplitude. Es macht den Eindruck, als ob das ganze Organ sich in Kontraktion befände. Präpylorische Dilatation fehlt. Man kann im Anfang der Untersuchung wahrnehmen, dass die Entleerung des Magens zu spät einsetzt. Plötzlich hört der Spasmus des Pylorusmuskels auf, und der Magen entleert sich schnell. Hartnäckiger Spasmus kann die Entleerungszeit noch mehr verlängern.

Der Unterschied zwischen echtem Spasmus und hypertrophischer Stenose beruht also hauptsächlich auf einer Differenz im »régime de l'évacuation«.

Auch BAUERMEISTER (2) hält dafür, dass der Unterschied beider Zustände mittels Röntgenuntersuchung zu erkennen sei. Er verweist ebenfalls auf die isolierte Erweiterung des Antrum Pylori, auf die allgemeine Dilatation und auf die verzögerte Entleerung bei echter Stenose. Dem richtigen Spasmus fehlen

diese Kennzeichen, und meistens ist die Entleerungszeit nicht verlängert. Dieser Spasmus kann jedoch auch während der Entleerung eintreten, sodass noch innerhalb einer sonst für normale Entleerung ausreichenden Zeit eine Retention entsteht. Man beobachtet dann eine hohe Sekretschicht.

Im Hinblick auf unsere Befunde scheint es uns merkwürdig, dass NOBEL und PRIESEL (16), Rach zitierend, darauf hinweisen, dass das Duodenum manchmal als streifenähnlicher Schatten wahrzunehmen sei. Ebenso lenkt DE BUYS (4) die Aufmerksamkeit auf den schmalen Schatten, während der Brei das Duodenum passiert. (Die reproduzierten Photographien sind wegen ihrer Kleinheit nicht zu beurteilen.) Nach unserer Ansicht liegt hier wahrscheinlich die falsche Interpretation einer richtigen Beobachtung vor. Unser Landsmann IMMINCK (12) hat den streifenähnlichen Schatten des verengerten, hypertrophischen Pylorusmuskels richtig gedeutet, aber den wahren Wert dieses Symptoms nicht nach Gebühr zu schätzen gewusst.

Obenerwähnte Untersuchungen wurden manchmal mit und zuweilen ohne Hilfe von Kontrastmitteln ausgeführt. Selbiges bestand aus Wismut- oder Bariumsalz, hier und da auch aus einer Thoriumverbindung oder Zirkon, die unter die flüssige oder feste Nahrung (80 ccm oder mehr) gemischt wurden. Diese Mischung wurde dem Kinde meistens nüchtern mit der Flasche oder per Sonde gegeben. Die Untersuchung wurde in vertikaler oder horizontaler Haltung, zuweilen auch bei rechter Seitenlage vorgenommen. Die Röntgenuntersuchung bestand in Durchleuchtung, Photographie oder beiden zugleich. Bei Verdacht auf Pylorusstenose wurde das Verhalten des Magens direkt nach der Nahrungsaufnahme, sowie nach einer, zwei, vier Stunden oder noch länger kontrolliert, zwecks Feststellung einer Retention und des Grades derselben.

Wir dürfen also annehmen, dass die röntgenologische Diagnose der kongenitalen Pylorusstenose des Säuglings (soweit jetzt erforscht) auf indirekten Symptomen beruht, nämlich:

1. Zurückbleiben der Probemahlzeit im Magen, entweder ganz oder grösstenteils und länger als ca. drei Stunden.
2. Hyperperistaltik.
3. Dilatation, entweder des Antrum Pylori allein, oder des ganzen Magens.
4. Hypertrophie der Magenwandmuskulatur.
5. Antiperistaltik.

Mehrere Male haben wir die bis jetzt bekannte Technik angewandt, wobei die Menge der Kontrastmasse allerdings viel kleiner war. Tatsächlich war bei Pylorusstenose meistens Retention über die oben angegebene Zeit vorhanden. Die Hyperperistaltik konnten wir nicht beobachten, weil die Menge der Kontrastmahlzeit wahrscheinlich zu klein war. Im Laufe unserer Untersuchungen zeigte sich, dass die oben erwähnte Technik nicht zuverlässig ist.

Eigene Untersuchungen.

Nach unseren Erfahrungen in den folgenden drei Fällen, bei welchen die typischen, klinischen Erscheinungen einer Stenose sicher festgestellt waren, können wir uns der Anschauung, dass man die Röntgen-Diagnostik beim klinischen Bilde einer kongenitalen Pylorusstenose meistens entbehren kann, nicht anschliessen.

1. Leopold Cr., vier Wochen alt; 2,9 kg Gewicht.

14.8. 1930. Seit einer Woche starkes Erbrechen nach der Mahlzeit, sowie auch vor der folgenden. Abmagerung. Typischer Gesichtsausdruck. Deutlich sichtbare Magenperistaltik. Bei der Operation (Kollege Verbeek) kam ein normaler Pylorus zum Vorschein.

2. Johan H., drei Wochen; 2,7 kg.

27.10. 30. Magert seit Beginn des Erbrechens in der letzten Woche zusehends ab. Erbrechen fortschreitend. Peristaltik nicht zu beobachten.

2.11. Erbricht sehr viel. Starke Magen-Peristaltik. Schlechter Allgemeinzustand.

5.11. Operation (Koll. Verbeek) Pylorus normal; Duodenum und Umgebung ebenfalls. Pylorotomie (Ramstedt). Das Erbrechen unterbleibt danach bei kleineren, häufigen Mahlzeiten. (Muttermilch.)

Das Erbrechen setzte wieder ein, als 15×35 ccm gegeben wurden. Fortwährend starke Magenperistaltik. Obwohl schliesslich eine genügende Nahrungsmenge aufgenommen wird, ohne dass Erbrechen eintritt, trotz einer imponierenden Peristaltik, magert das Kind sehr ab, und die Haut wird trocken. Erbrechen selten, aber heftig.

1.12. Schlechtes Allgemeinbefinden. Hypertonie. Mehrere Male im Tag starkes Erbrechen. Heftige Magenperistaltik. Auf den Rat eines Konsiliararztes wurde eine zweite Operation beschlossen, nachdem zur Sicherstellung des vorliegenden Befundes eine Röntgenaufnahme gemacht worden war.

4.12. Die direkt nach der Kontrastmahlzeit vorgenommene Durchleuchtung beweist die Durchgängigkeit des Pylorus wie des Darmes.

12.12. Exitus infolge von Dyspepsie. Sektion verweigert.

3. Theo T., vier Wochen; 2,6 kg; aufgenommen am 10.7. 31 wegen heftigen Erbrechens und Abmagerung. Blut im Erbrochenen.

Bei Nahrungsaufnahme wird Magensteifung beobachtet; nach erstlichen Tagen auch einige peristaltische Wellen. Die Diagnose wird auf Pylorusstenose gestellt. Durchleuchtung ergibt aber, dass keine solche besteht, sondern ein oberhalb des Diaphragmas gelegener Oesophagus-Divertikel.

10.8. Andauernd starkes Erbrechen. Täglich mehrere Male Blut im Erbrochenen. Magensteifung.

In diesen Fällen waren die klinischen Symptome einer Pylorusstenose überzeugend. Die Hypertrophie des Pylorusmuskels fehlte. Beim zweiten und dritten Fall ist jedoch auch Spasmus auszuschliessen. Im zweiten Falle blieben nach der Pyloromyotomie alle Symptome bestehen. Einen Monat später konnte die Kontrastflüssigkeit ungehindert passieren. Im dritten Fall bewies die Röntgenuntersuchung die Durchgängigkeit des Pylorus. Auch hier bestanden die klinischen Symptome der Pylorusstenose weiter.

Das klinische Syndrom der Pylorusstenose beweist also nicht deren anatomisches Bestehen.

Enttäuschungen durch ähnliche Fälle veranlassten uns, bei Säuglingen, die irgendwelche Symptome des klinischen Bildes der kongenitalen Pylorusstenose aufwiesen, regelmässig Durchleuchtung vorzunehmen. Anfangs benutzten wir dabei die diesbezüglichen Angaben der Literatur. Als wir aber auch hierin schlechte Erfahrungen machten, änderten wir unser Vorgehen, wie folgt.

Technik.

Von Mitternacht an wurde keine Nahrung mehr gegeben. Des Morgens entfernten wir mit Hilfe einer Duodenalsonde oder eines Nelatonkatheters No. 18 etwa vorhandenen Magensaft und ev. im Magen befindliche Luft. Die entfernte Flüssigkeitsmenge war meistens sehr gering (einige ccm). Nahrungsreste wurden (selbst bei später operativ festgestellter Pylorusstenose) nur ausnahmsweise vorgefunden.

Sodann wurden per Sonde 3 ccm dünnen Bariumbreis (100 g Bariumsulfat und 150 g Wasser) eingeführt, und durch Bewegen nach allen Seiten hin über die Oberfläche des Magens verbreitet. Sodann machten wir mittels der BERG'schen Kassette (Kompression) einige Aufnahmen in dorso-ventraler, vertikaler und liegender Haltung. Besonders diese letzteren darf man nicht versäumen. Mit Hilfe der Sonde wurden danach 20, manchmal 30 ccm dicken Bariumbreis (100 g Bariumsulfat zu 100 g Wasser) eingegeben und versucht, mittels Kompression den Pyloruskanal zu füllen, was, auch bei starker (später operativ festgestellter) Hypertrophie des Pylorusmuskels immer gelang. Danach wurden einige (6—12) »gezielte« (BERG) Aufnahmen des Pyloruskanals in dorso-ventraler Richtung gemacht, oder auch im ersten Querdurchschnitt, (Strahlengang von links hinten nach rechts vorn), je nachdem, ob der Pylorus in der einen oder anderen Lage deutlicher sichtbar war. Der Abstand von der Röhre bis zur Platte betrug 70 cm, der des Kindes zur Platte 10 cm. Durchleuchtung mit 4 m.A., 90 K.V. Photographie mit 4 m.A. per Sekunde,

90 K.V. Die Aufnahmen wurden während der Durchleuchtung fertiggestellt.

Nach der Röntgenuntersuchung wurde der Brei so gut wie möglich herausgespült. Unterlassung dieser Massnahme wäre sehr unangenehm für den Operateur bei einem anschliessenden Eingriff.

Im Laufe dieser Arbeit wurde auch eine Anzahl normaler Säuglinge auf solche Weise untersucht, darunter auch einige, die alles, was sie zu sich nahmen, alsbald wieder erbrachen, und die doch klinisch nicht an »Pylorospasmus« zu leiden schienen. Die gleiche Untersuchung wurde bei einer Anzahl Kinder vorgenommen, die 1 bis 5 Jahre früher bei uns operiert worden waren und bestimmt hypertrophische Pylorusstenose gehabt hatten.

Ehe wir unsere Erfahrungen über die röntgenologische Untersuchung des Pylorus mitteilen, mag hier eine Reihe von Beobachtungen über Lage und Form des Magens, sowie über den Zustand der Magenschleimhaut bei Säuglingen mit und ohne hypertrophische Pylorusstenose folgen.

Wir können annehmen, dass 3 ccm Brei die Form und Lage des Magens nur wenig beeinflussen, während die Umrisse sehr deutlich auf der Platte festgestellt werden können. 20 ccm dagegen haben eine wichtige Einwirkung auf Form und Lage.

Deshalb kann man nach unserm Dafürhalten Äusserungen bezüglich einer sogenannten normalen Form und normalen Lage bei grossen Füllungen von 100 ccm Flüssigkeit und noch mehr, wenig Wert beimessen.

Wir meinen, dass sogar bei kleinen Breimengen, die per Sonde oder mit dem Löffelchen gegeben werden, Form und Lage bereits beeinflusst werden können, weil erhebliche Mengen Luft mitgeschluckt werden.

Nach Einbringung von 3 ccm Brei scheint der Magen im linken Hypochondrium zu liegen. Gewöhnlich reicht er etwas über die Medianlinie. Die Achse verläuft meistens in schräger Richtung von links oben nach rechts unten, manchmal auch horizontal. Bei grösserer Füllung ändert sich die Achse und nimmt im allgemeinen einen gebogenen Verlauf. Von einer

bestimmten Form kann in unseren Fällen nicht die Rede sein. Wurde dasselbe Individuum wiederholt untersucht, so konnten wichtige Unterschiede bemerkt werden. Selbst bei Gleichbleiben des Inhaltes ändert sich die Form. Bei einer Füllung von 3 ccm Brei scheint es, als ob der Ösophagus mitten im Magen ausmünden würde, was man nur durch die Annahme erklären kann, dass der Magenfundus nach oben gedrückt wurde und eine Drehung um die Achse stattfand, deren feste Punkte Pylorus und Kardie bilden. Nicht die grosse Kurvatur, sondern irgend ein Teil der Hinterwand bildet die unterste Abgrenzung des röntgenologischen Bildes. (Post mortem festgestellt durch SIMMONDS; zitiert nach THEILE (21).) Bei starker Füllung verändert sich (ausschliesslich infolge der Schwerkraft) diese Lage, und die grosse Kurvatur senkt sich. Doch dies ist nicht immer der Fall. Es können dabei seltsame Formen entstehen, sodass der Magen wie zusammengefoldet erscheint.

Bei wenig Füllung ist der Magen klein. Auch konnten wir bei unsern Patienten mit hypertrophischer Pylorusstenose nie Dilatation konstatieren, bisweilen schien der Magen sogar sehr klein. Wir illustrieren obige Wahrnehmungen mit folgenden Reproduktionen:

Franz Sw., fünf Wochen; hypertrophische Pylorusstenose.

Photo 1, Magen nach Eingeben von 3 ccm Brei. Strahlengang dorso-ventral. Magen im linken Hypochondrium. Achse horizontal. Ösophagus mündet scheinbar in die Mitte des Organs. Es wurden 20 ccm Brei eingeführt. Einige Minuten später zeigt der Magen nach dem Bilde Neigung sich zusammenzufalten. Der Ösophagus mündet jetzt in den kranialen Teil der Figur. (Photo 12.)

Photo 2. Derselbe Magen gefüllt mit 3 ccm Brei; 2 1/2 Wochen nach der Operation (vgl. Photo 1).

Nelly O., gesundes Kind.

Photo 5. Magen nach 20 ccm Brei. Ösophagus mündet mitten in der Figur. Grosse Kurvatur nach vorn gerichtet.

Der Ösophagus zeigt Längsfalten. (Photo 3.) Die Magenschleimhaut liegt in Falten. Zuweilen ist deutlich sichtbar, dass diese in der Längsrichtung des Organs verlaufen. (Photo

4, 10, 14.) Die Falten sind verschieden dick. (Gastritis? Photo 14.)

Der Tonus der Magenmuskulatur ist nicht überall gleich; die Magenwand zeigt Vorbuchtungen, die so stark sein können, dass sich kaskadenähnliche Formationen bilden (siehe Photo 3, 4 und 10). Die Kaskaden können nach allen Seiten hin entstehen. Bei Operation wurden sie nicht bemerkt.

Peristaltik konnten wir nur selten beobachten, und dann auch nur in geringem Grad.

Resumierend:

Sowohl Form als Lage des Magens werden durch Menge und Art der Füllung, durch den Tonus der Muskulatur, durch die umliegenden Organe und deren Inhalt bestimmt. Die Form wechselt also jeden Moment.

Ferner konnten wir bei unsern Patienten mit hypertrophischer Pylorusstenose bemerken, dass der Pyloruskanal von dem angrenzenden Magenteil scharf abgegrenzt ist. Nur ein einziges mal (leichtere Form, die nicht zur Operation kam) war der Übergang allmählich. (Photo 14.) Man bekommt dann dasselbe Bild, wie nach Genesung (durch Operation).

Röntgenphotographie des Pyloruskanals.

Zuerst einige Beispiele eines normalen Pyloruskanals. (Auf den Photographien mit P. angegeben.)

4. Nelly O., Drei Monate; 4,1 kg. Geheilte Dyspepsie.

Nach den üblichen Photographien der Schleimhaut mit 3 ccm Bariumbrei wurden 20 ccm Brei gegeben. Photographie 5 wurde unmittelbar danach im zweiten queren Durchmesser aufgenommen.

5. Mathea v. Br., 10 Monate; 5,2 kg.

Hypothyreoidie. Habituelles Erbrechen. Photo 6. Mit genannter Technik im dorso-ventralen Durchmesser gemacht.

Die Breite des Schattens des Pyloruskanals, d. h. der Durchmesser des vom Pylorusmuskel umschlossenen Lumen, wechselt, auch bei demselben Individuum; in der Längsrich-

tung, also senkrecht darauf gemessen, ist der Schatten, der Länge des Muskels entsprechend, immer kurz (bis 4 mm).

Hier mögen nun unsere Untersuchungen über die Photographie des Pyloruskanals von Säuglingen folgen, bei welchen die Diagnose: »hypertrophische Pylorusstenose« operativ bestätigt wurde. (Pyloruskanal auf den Aufnahmen mit P. bezeichnet.) Anfangs folgten wir der in der Literatur angegebenen Untersuchungsmethode und versuchten deshalb die röntgenologische Diagnose hauptsächlich auf Grund des Bildes von Hyperperistaltik und Verzögerung der Magenentleerung zu stellen.

6. Anna de W., fünf Wochen; 2,9 kg.

7.12. 30. Erbricht seit drei Wochen. Das Erbrochene enthält etwas Blut. Obstipation und Abmagerung. Die Brechanfälle haben die charakteristischen Eigenschaften. Peristaltik vom linken Hypochondrium bis rechts vom Nabel.

8.12. Nach 10-stündiger Nahrungsentziehung, 30 ccm dicker Bariumbrei per Sonde. Zwei Stunden danach Röntgenphotographie. Die Kontrastmenge ist als Ganzes zurückgehalten. Keine Peristaltik. Operation nach Ramstedt (Koll. Verbeek). In der nächsten Woche erbricht das Kind noch täglich mehrmals. Peristaltik wird stets wahrgenommen. Gewicht nimmt zu.

17.12. Röntgenphoto (photo 7) nach 30 ccm Brei. Dieser geht schnell durch. Der typische Pyloruskanal wird anfänglich übersehen. Keine Retention nach 3 Stunden.

24.12. Entlassen. Bricht noch etwas. Ungestörter Verlauf.

7. Heinrich F., 4 Wochen; 2,5 kg.

14.1. 31. Zwillingskind. Typische Merkmale einer Pylorusstenose. Magensteifung. Einzelne peristaltische Wellen, die auch von links nach rechts verlaufen. (Antiperistaltik?)

15.1. Die Röntgenaufnahme, zwei Stunden nach Füllung des Magens mit 30 ccm dickem Bariumbrei gemacht, zeigt, dass nur Spuren des Breies den Pylorus passieren. Keine Peristaltik. Operation nach Ramstedt. (Koll. Verbeek.) In den nächsten Tagen noch etwas Erbrechen.

18.1. Röntgenbild (Photo 8), fünf Minuten nach Einführung des Breies aufgenommen, lässt schnellen Durchgang erkennen. Auch jetzt wurde der lange schmale Schatten des Pyloruskanals nicht genügend beachtet. Nach drei Stunden keine Retention mehr.

7.2. Nach ungestörtem Verlauf entlassen.

8. Matheus C., 7 Wochen; 2,5 kg.

26.3.31. Charakteristische Merkmale einer Pylorusstenose.

27.3. Röntgenuntersuchung direkt nach Einführung von 20 cm dicken Bariumbreies. Dieser passiert alsbald Pylorus und Darm. (Photo 9.) Wenig Peristaltik. Pylorusstenose ausgeschlossen. (Der lange, dünne Pyloruskanal wurde erst später nach seinem Wert geschätzt.)

30.3. In den letzten Tagen heftiges Erbrechen. Starke Magenperistaltik von links oben bis in die rechte Weiche in Nabelhöhe, besonders nach dem Erbrechen.

1.4. Die Durchleuchtung zeigt nun, dass nach zwei Stunden noch nichts von der Kontrastmasse den Magen verlassen hat.

2.4. Temperatursteigerung bis 38,5, ohne erkennbare Ursache.

3.4. Operation nach Ramstedt (Koll. Verbeek). Stark hypertrophischer Pylorusmuskel, 4 cm lang. Dicke Magenwand.

13.4. Ungestörter Verlauf, ohne Erbrechen. Entlassung.

Die letzterwähnte Beobachtung überzeugte uns, dass das Retentionssymptom für die röntgenologische Diagnose der Pylorusstenose nur beschränkten Wert hat. Der lange, schmale Schatten des Pyloruskanals, inzwischen auch auf den Photographien der zwei vorhergehenden Fälle bemerkt, wurde in seinem wahren Werte erkannt und entsprechend gewürdigt.

Dieser lange Kanal schien zwei Monate später noch vorhanden, während alle Symptome der früheren Erkrankung gewichen waren. Nur war er breiter; (keine Spasmen mehr). Retention ebenfalls verschwunden.

9. Willy de J., 2 Monate; 4,8 kg.

31.3.31. Seit vier Wochen zunehmendes Erbrechen. Typische Symptome von Pylorusstenose.

1.4. 2 cm dicken Breies per Sonde. Kaskade, die bei rechter Seitenlage verschwindet, bei linker dagegen wieder auftaucht. Nach 20 cm dicken Bariumbreies scheint der Pylorus etwas durchzulassen, und der lange Kanal wird sichtbar. Die wechselnde Breite ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass der Brei in die Mukosafalten des Pyloruskanals eindringt. (Photo 10.) Nach drei Stunden sehr bedeutende Retention.

3.4. Operation nach Ramstedt (Koll. Verbeek). Stark hypertrophischer Muskel, 3—4 cm lang. Keine multilobäre Form des Magens. Wand verdickt.

14.4. Hat noch einige wenige Male erbrochen. Entlassung.

20.5. Günstiger Verlauf. Zeichen von Magenperistaltik. Röntgenuntersuchung. Der Brei tritt rasch durch. Keine Retention nach drei Stunden. Immer noch langer, schmaler Pyloruskanal (Photo 11).

10. Wilhelm F., 7 Wochen; 3,6 kg.

21.4. 31. Zeigt alle Symptome des gefürchteten Zustandes.

24.4. Röntgenuntersuchung. Nach 2 ccm dünnen Breies Kaskadenbildung. Nach 20 ccm dicken Breies wird der lange Pyloruskanal auf der Platte festgestellt. Ziemlich grosse Retention nach 3 Stunden. Der Pyloruskanal lässt etwas Brei durch.

25.4. Operation nach Ramstedt (Koll. van de Loo). Stark hypertrophischer Pylorusmuskel. Danach erbricht das Kind zwar noch, aber weniger als zuvor, und zeigt Gewichtszunahme.

6.5. Neuerliche Röntgenaufnahme. Nach 3 ccm Brei wiederum Kaskadenbildung. 20 ccm Brei bewirken, dass der Pyloruskanal sichtbar wird, nun aber viel breiter als vor der Operation. Nach drei Stunden keine Retention.

11. Franz Sw., 3 Wochen; 3,4 kg.

16.5. 31. Täglich zunehmendes Erbrechen nach jeder Nahrungsaufnahme. Typische Gesichtszüge. Grosse Magensteifung. Peristaltik.

18.5. Durchleuchtung. Kaskadenbildung nach 3 ccm Brei. Nach 20 ccm wird eine peristaltische Bewegung bemerkt. Photographie des langen Pyloruskanals (Photo 12). Starke Retention nach zwei Stunden. Operation nach Ramstedt (Koll. Verbeek).

3.6. Erbricht viel. Starke Magenperistaltik. Wächst nicht. Das Erbrechen geringer, wenn das Kind die Nahrung in sitzender Stellung erhält, und ihm nachher Gelegenheit zum Ausstossen gegeben wird. Sehr wahrscheinlich ist hier ausser der Stenose noch mit starker Aerophagie zu rechnen. Die Durchleuchtung ergab, dass der Magen sich schnell, und zwar innerhalb drei Stunden vollständig, entleert hatte. Der Pyloruskanal ist lang, doch viel breiter als vor der Operation.

1.8. Entlassen.

12. Anni v. H., 5 Wochen; 2,9 kg.

21.5. 31. Erbricht seit acht Tagen. Beobachtung der charakteristischen Erscheinungen.

22.5. Röntgenologische Untersuchung nach unserem Schema. Feststellung des langen, schmalen Pyloruskanals. (Photographie 13.)

23.5. Operation nach Ramstedt. (Koll. van de Loo.) Die ersten Tage nachher noch ziemlich viel Erbrechen.

3.6. Wiederholte Durchleuchtung zeigt, dass der lange Pyloruskanal noch unverändert besteht. Doch ist der Magen nach zwei Stunden ganz leer.

5.6. Nach gutem Verlauf: entlassen.

In dieser Serie möchten wir folgende beachtenswerten Untersuchungen erwähnen:

13. Martin G., 2 Monate; 3,7 kg. Aufgenommen am

30.3.31. Will nicht wachsen. Erbricht zwar die letzten Tage, doch nicht im Bogen. Das stark abgemagerte Kind zeigt deutliche Magenperistaltik, nimmt jedoch im Laufe der Behandlung an Gewicht zu. Das Erbrechen dauert nur 14 Tage. Magenperistaltik unverändert.

1.6. Vier Monate; Gewicht 5,2 kg. Starke peristaltische Bewegungen. Erbricht nicht. Die Durchleuchtung stellt einen langen Pyloruskanal fest. (Photo 14.) Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden ist noch der grösste Teil der Kontrastmahlzeit im stark dilatierten Magen retiniert. Der Pyloruskanal hat ein trichterähnliches Aussehen. Die Schleimhaut liegt in dicken Falten. (Gastritis?)

3.7. 5 Monate alt; 6 kg schwer; Kein Erbrechen. Starke Peristaltik.

Zwecks Erweiterung unserer Kenntnisse haben wir dieselbe Methode auch bei 1—5-jährigen Kindern angewandt, die früher in unserem Krankenhaus durch Pyloromyotomie von hypertrophischer Pylorusstenose geheilt wurden. Bekanntlich (FEER (5)) kann der Pylorustumor noch Jahre nach der klinischen Ausheilung fortbestehen.

14. Johan H., $2\frac{1}{2}$ Wochen; 2,9 kg.

3.7.29. Gussähnliches Erbrechen seit mehreren Tagen. Ausgeprägte Magenperistaltik. Starke Abmagerung.

4.7. Operation nach Ramstedt (Koll. van de Loo). Der Pylorusmuskel ist vielleicht etwas dicker als normal, jedoch nicht auffallend.

5.7. Blutet aus der Einstichwunde. Die Blutung kommt erst nach einer Transfusion von 40 ccm Zitratblut zum Stehen.

12.7. Entlassen. Erbricht noch öfters kleine Mengen.

15.7. Erbricht noch, nimmt aber an Gewicht zu.

7.8. Die ganze Nahrungsmenge wird wieder erbrochen. (Durch Wiegen festgestellt.) Heftige Peristaltik.

9.8. Operation nach Ramstedt (Koll. van de Loo), wobei ein ausserordentlich stark hypertrophischer Pylorusmuskel eingeschnit-

ten wurde. Danach kein Erbrechen mehr. Trinkt schlecht. Der Allgemeinzustand erfordert eine zweite Transfusion.

12.9. Entlassung. Keine weiteren Störungen.

19.6. 31. Zwei Jahre alt. Gutes Gedeihen. Durchleuchtung. Nach 3 ccm dünnen Bariumbreies werden die ersten Aufnahmen gemacht, wobei der Pylorus schon gefüllt ist. (Photo 15.) Der Pyloruskanal ist sehr lang und einigermaßen trichterförmig. Erst nach 15 Minuten wird der Brei ins Duodenum befördert. Nach 2 1/2 Stunden ist der Magen leer.

15. Arnold C., 7 Wochen; 2,9 kg.

3.12. 28. Wachstum verlangsamt. Seit einer Woche heftige Brechanfälle. Die letzten Tage Blut im Erbrochenen. Anfangs wurde Blutung aus einem marantischen Ulcus angenommen, da der Säugling stark atrophisch ist. Er erbricht viel Blut.

5.12. Heftige Magenperistaltik zwingt zur Diagnose: Pylorusstenose.

6.12. Operation nach Ramstedt (Koll. Verbeek). Erbrechen in den nächsten Tagen seltener, jedoch noch bluthaltig. Schnelle Gewichtszunahme.

15.1. 29. Entlassen.

19.6. 31. 2 1/2 Jahre alt; Allgemeinbefinden gut. Keine Klagen. Neuerliche Röntgenaufnahme. Pyloruskanal füllt sich schon nach einem Löffel Brei (bei Kompression). Er ist sehr lang. Nach fünf Esslöffel Brei entfaltet er sich. Starke Magenperistaltik. Der Brei passiert rasch. Nach 1 1/2 Stunden ist nur noch der Magenwandbelag vorhanden.

16. Philipp C., 4 Wochen; 3,5 kg.

22.9. 28. Seit 8 Tagen Erbrechen in weitem Bogen, manchmal direkt, zuweilen erst eine Stunde nach der Nahrungszufuhr. Magert ab. Starke Magenperistaltik.

23.9. Wird nach Ramstedt's Methode operiert (von Koll. van de Loo). Die ersten Tage nachher Erbrechen und Peristaltik. Nimmt zu. Wird am 4.10. 28 entlassen.

19.6. 31. Zählt fast 3 Jahre. Hat sich gut entwickelt. Durchleuchtung. Drei ccm Brei passieren rasch den langen, aber breiten Pyloruskanal. Dieser wird noch deutlicher, nachdem mehr Brei verabreicht wurde. Der Magen ist nach zwei Stunden leer.

17. Arnold v. P., 4 Wochen; 2,9 kg. Gewicht.

4.9. 26. Erbricht seit acht Tagen. Charakteristische Symptome von Pylorospasmus. Operation nach R. (Koll. van de Loo). Die folgenden Tage noch etwas Erbrechen.

18.9. 26. Entlassung.

28.5. 31. Fünf Jahre; ist gut entwickelt. Die Durchleuchtung zeigt auch hier einen langen, sich entfaltenden, trichterförmigen Pyloruskanal. (Photo 16.) Keine Retention nach drei Stunden.

Zusammenfassung.

Wir konnten in unseren Fällen von hypertrophischer Pylorusstenose den Pyloruskanal (das Innere des stark hypertrophischen Hohl Muskels) röntgenologisch als einen ziemlich langen, nadeldünnen Schatten nachweisen. Auch RACH (18), de BUYS (4) und IMMINK (12) sahen den Schatten in dieser Form. Die beiden erstgenannten hielten ihn jedoch für das Duodenum. Photo 11 und 13 lassen deutlich sehen, dass er den Pyloruskanal anzeigt. Die Recessus des Duodenums beginnen sich zu füllen.

Bis jetzt stützte sich die röntgenologische Diagnose der kongenitalen Pylorusstenose auf indirekte Symptome. Wir haben nachgewiesen, dass das Retentionssymptom nicht ganz zuverlässig ist. (Siehe Fall 8.) Auch die Hyperperistaltik fehlte in unseren Fällen, woraus abzuleiten ist, dass dieses Symptom nur bei exzessiver Füllung hervortritt. Dasselbe kann man von teilweiser oder totaler Dilatation des Magens sagen. Der Wert dieser Symptome wird also durch den Grad der Magenfüllung bestimmt.

Bei hypertrophischer Pylorusstenose ist der Pyloruskanal sehr eng und bis 4—5 Mal länger als gewöhnlich, und bleibt es nach klinischer und funktioneller Ausheilung. Nur wird nach Myotomie der Durchmesser grösser, unsomewhat, je längere Zeit nach der Operation verstreicht, und zwar so, dass er als trichterförmiger Kanal erscheint. Diese Form trafen wir einmal drei Wochen nach der Myotomie an, bei einem Patienten (Fall 13), wo die Symptome nicht derart waren, dass eine Operation notwendig schien.

Wenn man das gesagte mit den Beobachtungen vom Fall 8 vergleicht, wo das erste Mal die Kontrastmenge den hypertrophischen Muskel schnell passierte, während sie das nächste

Mal stundenlang zurückgehalten wurde, dann scheint es uns unwiderleglich, dass der Krampf des Muskels die eigentliche Ursache der Stenose ist.

Der Pylorusmuskel dehnt sich beim Hypertrophischwerden über einen Teil des Antrums aus, dessen innerer Durchmesser weiter ist als der des Pylorus (nicht über das Duodenum). Der enge Kanal entsteht infolge der Muskelkontraktion. Röntgenologisch zeichnet er sich als ein nadeldünner Streifen ab. Es ist beinahe selbstverständlich, dass der Kanal, sobald der Krampf aufhört, ein trichterförmiges Aussehen annimmt. Dies beobachteten wir wiederholt bei Kindern, die schon geraume Zeit wiederhergestellt waren. Die Anfänge davon sind schon zwei Monate nach Heilung zu bemerken. (Fall 11.) Die Länge des Kanals verändert sich nicht. Spasmus bleibt zwar bestehen, kann aber keine Stenose mehr verursachen.

Nach unserer Beobachtung N:o 14 ist anzunehmen, dass die Hypertrophie des Muskels sekundär durch den Spasmus bedingt wird. Bei den ersten Operation dieses Patienten, welche auf Grund des Vorhandenseins eines deutlichen klinischen Bildes stattfand, konnte der Muskel fast nicht von einem normalen unterschieden werden. Nach anfänglicher Besserung infolge Beseitigung des Spasmus durch Myotomie trat ein Rezidiv ein mit allen Symptomen einer Pylorusstenose. Beim zweiten Eingriff wurde ein stark hypertrophischer Muskel vorgefunden. Die Muskelhypertrophie war also nicht angeboren, sondern innerhalb fünf Wochen entstanden.

Es scheint uns sicher, dass mit Hilfe der von uns angegebenen Technik die hypertrophische Pylorusstenose von der durch den Spasmus des Ringmuskels bedingten auf der Röntgenaufnahme zu unterscheiden wäre, wenigstens wenn Unterschiede zu finden sein werden und nicht beides Zustandsbilder derselben Erkrankung sind. Auf Grund unserer Beobachtungen scheint uns letzteres wahrscheinlich. Man kann doch schwerlich zwei verschiedene Krampfarten des Pylorusmuskels annehmen; einen, der Hypertrophie veranlasst und einen andern, der dies nicht tut.

Schlussfolgerungen.

1. Beim Säugling ist keine normale Form noch Lage des Magens festzustellen.

2. Die Anfertigung von Reliefphotographien ist beim Säugling ebensogut möglich wie bei Erwachsenen. Eingehenderes Studium des Schleimhautbildes ist erwünscht.

3. Heftige Magenperistaltik und »typisches« Erbrechen ist für die Diagnose einer Pylorusstenose nicht hinreichend.

4. Weder das Ausbleiben der charakteristischen Peristaltik oder der Magensteifung, noch das Fehlen des Erbrechens schliessen die Möglichkeit einer hypertrophischen Pylorusstenose aus.

5. Auch das Fehlen der Nahrungsretention beweist nicht, dass keine Pylorusstenose vorliegt.

6. Die Röntgenuntersuchung ist, wenn eine genaue Diagnose gewünscht wird, bei erbrechenden Säuglingen unentbehrlich. Diese Forderung ist umso dringender, wenn auf Grund der klinischen Diagnose eine Operation für notwendig erachtet wird.

7. Die bis jetzt angewandte Methode der Röntgenuntersuchung, die sich auf indirekte Symptome stützt, wie z. B. auf die »Lutte peristaltique«, die Hyperperistaltik, die Retention der Kontrastmahlzeit durch eine gewisse Zeit, ist mangelhaft und genügt nicht.

8. Erstes Erfordernis bei der Röntgenuntersuchung ist das Sichtbarmachen des Pyloruskanals. Unsere Methode ermöglicht dies. Auch behält das Retentionsphänomen seinen Wert.

9. Die Durchleuchtung macht bei hypertrophischer Pylorusstenose den langen engen Pyloruskanal sichtbar.

10. Der hypertrophische Muskel bleibt nach der Operation ohne klinische oder indirekte radiologische Überbleibsel der Stenose (Retention) jahrelang in dieser Form bestehen. Der Diameter des Kanals wird allmählich grösser, sodass der vor der Operation vorhandene lange, schmale Schatten im Röntgen-

bild einen trichterförmigen Charakter gewinnt. Diese Trichterform kann auch bei Heilung ohne Operation entstehen. (Myotomie nach Ramstedt.)

11. Der Krampf des Muskels, ob er nun hypertrophisch ist oder nicht, ist die Ursache des klinischen Bildes.

12. Die Hypertrophie des Muskels ist sehr wahrscheinlich die Folge des Spasmus.

Eindhoven, im August 1931.

Literatur-Verzeichnis.

1. ALWENS, W. und HUSLER, J., Röntgenuntersuchungen des kindl. Magens. Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen. Bd. 19.
2. BAUERMEISTER, W., Pylorospasmus und Pylorusstenose im Röntgenbilde. Arch. für Verdauungskrankh. 28. 1921, p. 322.
3. BLOCH, W., Bemerkungen zum Pylorospasmus. Zeitschr. f. Khlk. 47. 1929, p. 281.
4. DE BUYS, L., The roentgen-ray in pyloric obstruction. Amer. J. Dis. of Childr. Vol. 6. 1913, p. 344.
5. FEER, E., In »Handbuch der Kinderheilkunde« von Pfandl und Schlossmann. Dritte Auflage.
6. FINKELSTEIN, A., Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Dritte Auflage 1924.
7. FLESC, H. und PETERI, IGN., Ergebnisse der Magenuntersuchung mittels Röntgenstrahlen im Säuglings- u. spätern Kindesalter. Zeitschr. f. Khlk. 2. 1911, p. 263.
8. GORTER, E., Kindergeneeskunde 1929.
9. GROEDEL, F., Grundriss der Röntgendiagnostik 1921.
10. HEILE, Die Bedeutung der Röntgenuntersuchung beim kindl. Pylorospasmus usw. Münch. med. Wochenschr. 1925, p. 1586.
11. HOTZ, Röntgenologische Studien am Säuglingsmagen. Schweiz. med. Wochenschr. Jahrg. 55, p. 1105.
12. IMMINK, E., Bijdrage tot de Kliniek van pyloro- en cardiospasmus. Acad. proefschrift. Amsterdam 1928.
13. LEVEN et BARRET, Radioscopie gastrique. L'estomac du Nourrisson. Presse Méd. 8—8, 1906, p. 503.
14. LEVINSON, A., Examination of Children 1927.
15. NOBEL, E., In »Handbuch der Kinderheilkunde« von Pfandl und Schlossmann. Vierte Auflage 1931.

16. NOBEL, E. und PRIESEL, R., Beiträge zur Diagnose und Therapie des Pylorospasmus des Säuglings. *Zeitschr. f. Khlk.* 49. 1930, p. 398.
17. PISCH, G. and LEWALD, L., The further Study of the Anatomy and Physiology of the Infant stomach, based on serial. Röntgenograms. *Amer. J. Dis. of Childr.* 6. 1913, p. 233.
18. RACH, E., Über die Vorzüge der rechten Seitenlage bei der radiologischen Untersuchung des Säuglingsmagens. *Zeitschr. f. Khlk.* 9. 1913, p. 116.
19. ROGATZ, J., Röntgenologische Studien über die peristolische Funktion des Magens im Säuglingsalter. *Zeitschr. f. Khlk.* 38. 1924, p. 1.
20. SAUER, L., A further contribution to the study of pyloric stenosis. *Amer. J. Dis. of Childr.* 22. 1921, p. 166.
21. THEILE, P., Zur Radiologie des Säuglingsmagens. *Zeitschr. f. Khlk.* 15. 1917, p. 152.
22. VEAU, V., Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie. Tome 47. 1921, p. 1230.
23. VOGT, E., Röntgenuntersuchung der inneren Organe des Neugeborenen. *Fortschr. auf d. Geb. der Röntgenstrahlen.* 28. 1921—22, p. 54. Zur Röntgendiagnostik des Magendarmkanals des Neugeborenen. *ibidem.* p. 287.



Photo 1.



Photo 2.

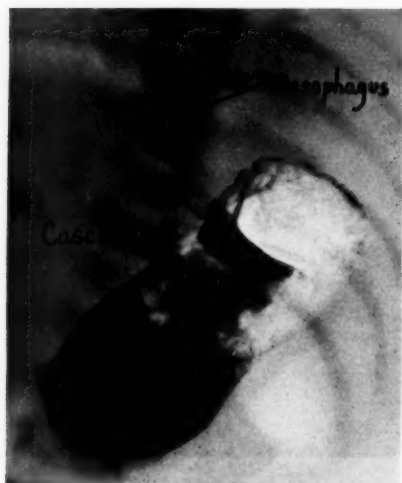


Photo 3.

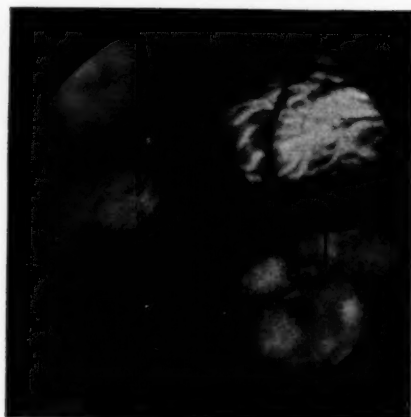


Photo 4.

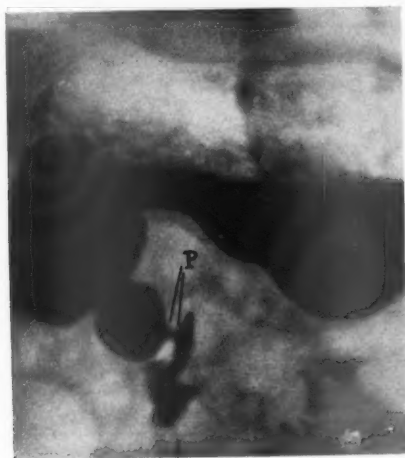


Photo 5.



Photo 6.



Photo 7.

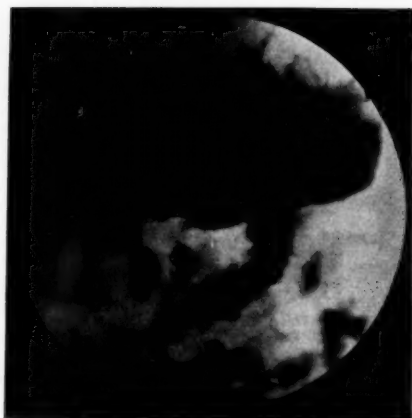


Photo 8.

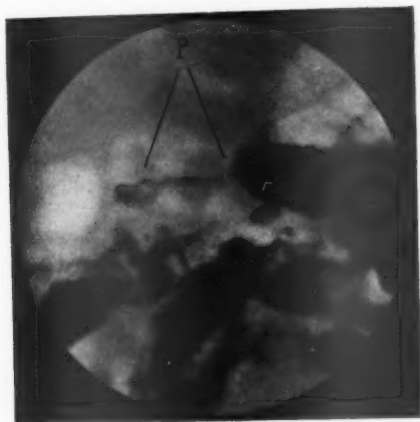


Photo 9.

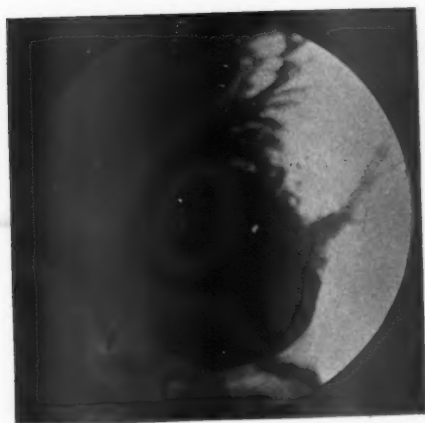


Photo 10.



Photo 12.

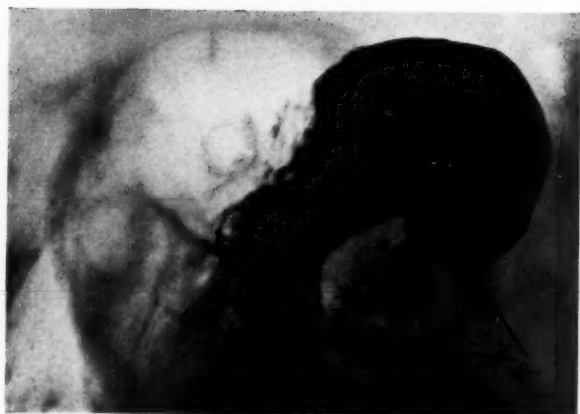


Photo 11.

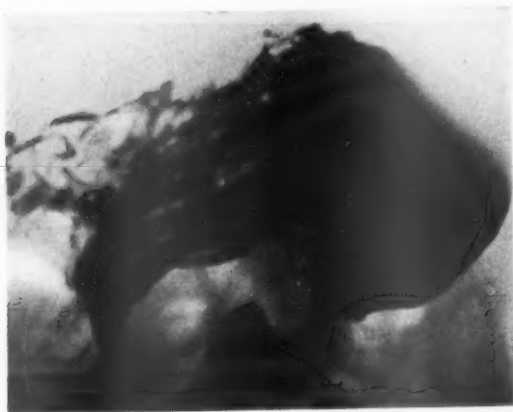


Photo 14.

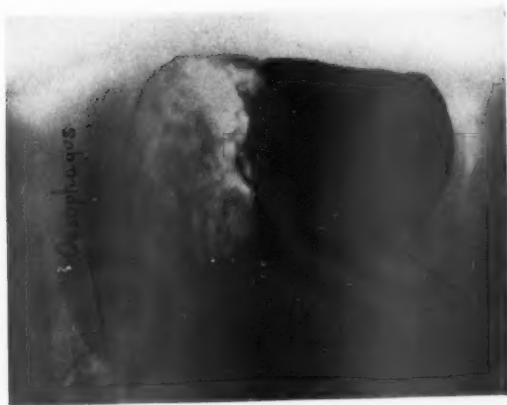


Photo 13.



Photo 16.

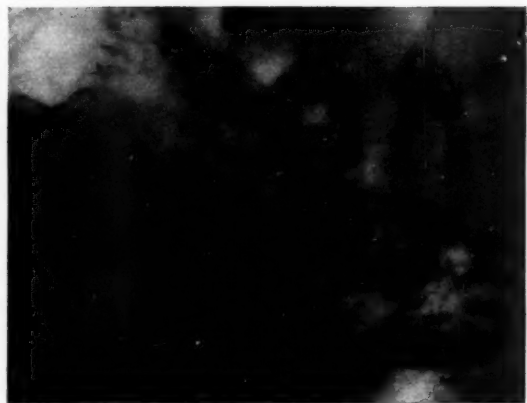


Photo 15.

QUEEN LOUISES CHILDRENS' HOSPITAL, COPENHAGEN. CHIEF: PROF.
S. MONRAD, AND THE LABORATORY OF ZOOPHYSIOLOGY, UNIVERSITY OF
COPENHAGEN. CHIEF: PROF. A. KROGH.

Chemical Changes in Blood and Tissues in Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis.

By

EDGAR SCHNOHR.

During the last few years it has been possible to add to the clinical symptoms of intestinal obstruction of previous years a number of biochemical changes of marked importance as regards diagnosis and therapeutics.

Works by Tileston and Comfort 1914, Whipple and his assistants 1916 have shown that a progressive, increasing azotæmia may be found in experimental intestinal obstruction. To this McCann 1918 added the finding of a rapid increase in the alkali-reserve of the blood. An especially important discovery was made in 1920 by McCallum who found that high intestinal obstruction leads to a pronounced hypochloræmia. At present a very extensive literature on examinations of these changes in cases of congenital pyloric stenosis exists, the syndrome hypochloræmia, azotæmia and alkalosis having often been observed and their origin and mutual connection discussed. Space does not permit consideration of the various papers in detail but the following summary may be given: Hypochloræmia arises because the normal reabsorption in the intestine distal to the obstruction of the chlorine contained in the gastric secretions cannot take place. Complete obstruction of the pylorus excludes every possibility of reabsorption and therefore causes a rapid development of the hypochlor-

æmia; in cases of intermittant obstruction, as in cases of congenital pyloric stenosis, the development of the hypochloræmia depends on how much reabsorption is impaired, again depending on the duration of the spasms at the pylorus and on the amount of vomiting. This loss of electrolytes in the blood is partly compensated by a rise in the amount of sodium bicarbonate; furthermore, the increase in non-protein nitrogen will act compensatorily according to general opinion, by helping to maintain the osmotic pressure of the blood; it might, however, be more reasonable to explain the azotæmia as the result of a renal insufficiency towards the excretion of non-protein nitrogen, caused by the hypochloræmia, analogous to Blum's phenomenon: »L'Azotémie par manque de sel».

A form of disturbance in the acid-alkali equilibrium of the blood may be found in the so-called gastric tetany, i.e. tetany resulting from loss of chlorine ions through vomiting with subsequent non-compensated alkalosis. Already in 1869 Kussmaul had observed this clinical picture, but neither he nor the later investigators were able to give more than vague explanations. A more plausible base for an explanation was found when Wilson, Stearns and Janney (1915) found an increase in the CO_2 -combining power of plasma in tetania parathyreopriva; in 1918 McCann found this phenomenon still more pronounced in gastric tetany. At the same time Howland and Marriott reported three cases of tetany in infants after treatment of acidosis by administration of sodium bicarbonate, and Harrop found tetany developing in a patient with mercuric chloride poisoning when bicarbonate was given intravenously. The blood changes in all these cases were chiefly an increase in plasma carbon dioxide content. Furthermore Brown, Eustermann, Hartmann and Rowntree in 1923 observed symptoms very similar to tetany in patients with duodenal obstruction.

In our patients with hypochloræmia, i.e. a subnormal level of chlorine ions, a replacement by other ions takes place, first of all bicarbonate. As the pH of the blood is a function of the ratio

$\frac{\text{carbonic acid } [H_2CO_3]}{\text{bicarbonate } [Na^+HCO_3^-]}$ it will be seen that an increase in the bicarbonate concentration will not cause a change in the p_H if simultaneously the pulmonary ventilation is lowered, causing a corresponding increase of the blood carbonic acid (compensated alkalosis). In patients suffering from severe congenital pyloric stenosis it is a general observation that they often have a very small ventilation (8—10 respirations a minute), sometimes even periods of apnoea of varying duration; if, however, for some reason or other, the irritability of the centre is increased, the pulmonary ventilation will rise, increasing the excretion of carbonic acid, which again causes a change in the ratio $\frac{\text{carb. acid}}{\text{bicarb.}}$ with a subsequent change of p_H to the alkaline side, i.e. non-compensated alkalosis with tetany.

Taking the hypochloræmia to be the primary, deleterious component of the syndrome: hypochloræmia, azotæmia and alkalosis, it was a natural consequence to try to restore the chlorine of the organism by administration of sodium chloride. A large number of experiments on animals with high intestinal obstruction have been reported in which it was possible to make the animals live 3—4 weeks by giving them large quantities of physiologic salt solution subcutaneously (Hartwell and Hoguet, 1912) or hypertonic, (10 per cent) sodium chloride solution intravenously (Haden and Orr, 1923) — about 1 gram per kilogram pro 24 hours — the control animals having died after 3—4 days. The latter authors found that administration of hypertonic sodium chloride altogether prevented the development of the syndrome, whilst the physiologic solution was able to prevent hypochloræmia and azotæmia, a pronounced alkalosis developing in spite of the administration.

Stimulated by these results, an intensive treatment with sodium chloride has been introduced clinically in cases of post-operative, paralytic ileus with pronounced hypochloræmia, and

likewise, to the general treatment of pyloric stenosis with physiologic salt solution, a treatment with large, intravenous doses of hypertonic sodium chloride has been added. The anxiety to restore the chlorine contents of the organism has even lead to such heroic measures as injections of 20 cc 10 per cent NaCl into the sagittal sinus (Phélizot) and in severe cases of congenital pyloric stenosis with atrepsia and convulsions a conspicuous improvement has been observed.

In the present work it has been my aim to examine the changes in the chlorides in patients with congenital pyloric stenosis, and, for the sake of comparison, in patients with violent vomitings from other causes. Further, I wanted to determine, whether it is possible, with such NaCl treatment as can always be carried through, to improve the condition of patients with congenital pyloric stenosis, and perhaps make them better subjects for operation.

The chlorine determinations have been made on serum for the following reason that, as the blood corpuscles only contain a little more than half the chlorine of serum, the values obtained on whole blood will be the lower, the more concentrated in corpuscles the blood is. If this method is chosen, it is therefore necessary, in order to obtain figures which may be used for comparison, simultaneously to determine the corpuscular volume of the blood. These facts are of special interest in cases of congenital pyloric stenosis where very often a dehydration of the blood takes place through vomiting; probably water passes also from the plasma to the corpuscles, the loss of electrolytes of the plasma including both anions and cations, whilst cations cannot leave the corpuscles, thus causing a greater osmotic pressure here than in the plasma — the difference being balanced by a diffusion of water into the corpuscles. Furthermore, Fredericia has shown, that an increase in the carbon dioxide tension of the blood causes a migration of Cl^- from the plasma to the corpuscles, and a decrease in the tension a migration in the opposite direction. In agreement

with this, Van Slyke and others found that if, after the blood has been drawn, plasma is allowed to stand together with the red corpuscles, the chlorine concentration of the plasma will increase because CO_2 escapes. The formation of lactic acid which takes place very soon after blood has been drawn, will also somewhat influence these conditions.

For the above reasons I have chosen to take the blood under paraffin oil, centrifuge immediately and as soon as possible separate serum from the corpuscles. The blood has been taken from ear or heel, after the method described by Drucker: a glass funnel is put through the stopper of a centrifuge tube and is filled with paraffin oil, the ear or heel is dipped into the paraffin, and the incision made below the surface of the oil. I have not used plasma, as an addition of oxalate might have some influence on the pH of the plasma or perhaps on the volume of the corpuscles. As it was desirable to make fairly frequent chlorine determinations, and the condition of the patients usually did not allow any large loss of blood, the micro-method described by Rehberg has been used for the determinations; this method, though it only uses 0.1—0.05 cc serum, has an accuracy of 0.5 percent. It is very simple, but like all other exact methods for the estimation of chlorine, it takes some time — it is, however, possible to get the result in an hour. The necessary apparatus is not very expensive. The principle is the one generally used in chlorine estimation; in a certain amount of silver nitrate, the chlorine is precipitated as silver chloride, and the excess of the silver is titrated with ammonium thiocyanate, using ammonium-ferrisulphate as indicator. The advantage of the Rehberg method lies in the fact that the titration takes places in the presence of ether which flocks the precipitated silver thiocyanate, it then being possible to read the end point in a solution practically crystal clear.

Technique: With a pipette, 0.1—0.05 cc serum is placed in a micro test tube with a constriction near the top end. The pipette is washed twice with distilled water (free from chlorine).

From a microburette or a pipette with a fine point 0.5 cc nitric silver solution is added (1 part 0.15 N AgNO_3 + 4 parts pure, concentrated 68 per cent HNO_3), the last drop being wiped off the pipette by lightly touching the inside of the tube. 0.5 cc perhydrol is added, the test tube is closed with a still smaller dwarf test tube, and is placed in a boiling water bath for a quarter to half an hour. This process totally destroys all organic matter, and the precipitated silver chloride clots together in flakes. When the liquid is clear, it is cooled, and 0.1 cc saturated ammonium ferrisulphate and 1 cc ether are added. For the titration, a microburette, graduated in cubic millimetres, is used. The fine, long point of the burette is placed right down to the bottom of the test tube, and 0.1 N ammonium thiocyanate is added, until the end point is seen as a faint pink colouring of the fluid. The silver thiocyanate, which is precipitated during the titration, is whirled into the ether by a faint current of air, or, better still, a current of nitrogen. As neither the solution of silver nitrate nor of ammonium thiocyanate are stable, it is necessary simultaneously to run a control of a known solution of NaCl, which is also heated, for instance 0.5 and 1 cc of 0.01 N NaCl (made from pure NaCl or — much easier — from the standard solution »Fixanal«). The figures found by these titrations are put down on chart paper, e.g. using the titration figures as ordinate and the corresponding values of chlorine as abscissa. On this graph it is possible to read directly the amount of chlorine corresponding to any figure of titration. Double determinations seldom show a difference of more than 2—5 mgs. Chlorine in the contents of the ventricle and in the urine has been determined by the same method, generally using 1 cc of urine. The chlorine of the tissues has likewise been determined in the same manner; the tissue is weighed on a torsion balance, and during digestion, perhydrol is added repeatedly, 2 drops at a time.

Different conditions in patients with congenital pyloric stenosis have been extensively examined by Montague Maizels and Katherine B. McArthur. They have examined 25 normal children less than 3 months old and a number of children with congenital pyloric stenosis. They separated plasma and red corpuscles by centrifuging for half an hour at 3 000 revolutions and in the 25 normal children they found the

following values for chlorine: Plasma: 96—106 millimol chlorine. This corresponds to 340—376 mg per 100 cc. Corpuscles: 44—56 millimol Cl. This corresponds to 156—198 mg per cent. Personally, I have never found values below 360—375 mg per cent in the serum of normal children. In children with congenital pyloric stenosis these authors most often found a decrease in the plasma chlorine, but sometimes normal values, moreover they found a decrease in the chlorine contents of the corpuscles, most often of a greater degree than corresponding to that of the plasma. Further they found a normal p_H in the blood or an increase (i.e. a change in alkaline direction), and likewise a normal or increased amount of bicarbonate. In nearly all their cases of recovered congenital pyloric stenosis, the figures were normal.

In my work 23 patients have been examined, 9 of whom suffered from congenital pyloric stenosis and 14 from other diseases, amongst which were 5 cases of gastroenteritis, 2 cases of intussusception, 1 case of acetonaemic vomiting, and, as it must be expected that the organism also loses considerable amounts of chlorine through constant diarrhoea, 6 cases of enteritis. In these patients the chlorine contents of serum, whole blood, urine and stomach contents have been determined. In 2 patients with congenital pyloric stenosis who died, analyses of the tissues have also been carried out.

Histories and Determinations.

Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis.

Pt. I. boy, b. $27/12$ 1930, adm. $30/1$ 1931, died $18/5$ 1931.

Diagnosis: Stenosis pylori congenita, hepatitis, atresia.

History: For 3 weeks before chlorine examination $31/1$ (264), 1—3 vomitings a day, increasing in size and violence, gradually becoming projectile. During his stay in hospital 2—3 vomitings a day, nearly always projectile, and besides this small vomitings. General condition bad, turgor decreased. A fortnight before the death of the child signs of clinical improvement appeared: an in-

Number 1 Date	Amount of sodium chlo- ride solu- tion injected	Serum chlo- rine, mg per cent	Whole blood chlorine, mg per cent	Hæmoglo- bine per cent	Urea mg per 100 cc Blood	Vomitings
1. Month						
21/1	60 cc 0.9 % (330 mg Cl)	I: 264				1
2/2	"					0
4/2	"					1
5/2	"	II: 280				4
6/2	30 cc 3 % (545 mg Cl)					4
7/2	"					5
8/2	"					5
9/2	"	III: 230				2
10/2	20 cc 3 % + 60 cc 0.9 % (694 mg Cl)					
11/2	"					3
12/2	"					2
13/2	"					1
14/2	"					1
15/2	"					3
16/2	100 cc 0.9 % (545 mg Cl)					1
18/2	"					1
19/2	"					2
20/2	"					2
21/2	"					2
22/2	"					5
23/2	"					1
24/2	"					1
25/2	"					3
26/2	"					2
27/2	"					0
28/2	"					4
2. Month						
1/3	"					2
2/3	"					2
6/3	"					2
10/3	"					2
13/3	"					1
14/3	"	IV: 303.5				0

CHEM. CHANGES IN BLOOD AND TISSUES IN HYPERTR. PYLORIC STENOSIS 57

Stomach contents				Mg per cent chlorine in urine	Weight	Albumi- nuria
cc	Mg per cent chlo- rine	Mg chlorine	Günzburg Congo Phenolphtha- lein			
80	221	177	0-17-117	0	3 200	0
120	177	212	0- 5- 50		3 150	
25	253	63	0-10-126	0	3 150	0
45	247	111	0-12- 60	0	3 150	
45	245	110	0- 0- 95		3 100	
42	190	80	0-18- 72	0	3 100	
120	210	252	0-20- 82	2	3 050	
155	223	346	0-28- 51		3 000	
45	257.5	116	0- 0- 80	1	3 000	
135	224	302	0- 6- 60		2 950	
100	256	256		2.2	2 950	
70	273	191	0- 7-105		2 900	
100	267.5	267.5		2	2 950	
70	186	130	0- 0- 78		2 850	
55	268.5	148			2 900	
25				0	2 900	
25	310	78			2 850	
40	318.5	127		1.2	2 900	
50	203.75	102			2 950	
60	384	236		2	2 900	
50	269.5	135			2 950	
70	287	201			2 950	0
45	449.5	202			2 950	
100	306	306		2.1	2 900	
110	367.5	404			2 950	
100	335	335			2 850	
50				1.4	2 900	
100	307.5	307.5	0- 4-112		2 900	
80	> 507	> 406		11.6	2 950	0
140	380.5	533		3.2	3 100	
130	260.5	338	0- 0- 86		3 200	
40	322	129				

(Cont.)

Number I Date	Amount of sodium chlo- ride solu- tion injected	Serum chlo- rine, mg per cent	Whole blood chlorine, mg per cent	Hæmoglo- bine per cent	Urea mg per 100 cc Blood	Vomitings
2. Month						
15/3	100 cc 0.9 % (545 mg Cl)	V: 278.5	206	60	> 104.5 205	2
17/3	"					1
20/3	"					1
22/3	60 cc 0.9 % (330 mg Cl)					3
24/3	"					2
25/3	120 cc 0.9 % (660 mg Cl)	3				
26/3	"	1				
27/3	"	2				
28/3	"	2				
30/3	"	1				
31/3	"	1				
3. Month						
3/4	"	VII: 178	130	66	> 104.5 205	1
6/4	"					2
15/4	"					2
17/4	"					0
21/4	"					0
23/4	"					1
27/4	"					1
28/4	"					0
4. Month						
1/5	"	VIII: 276.8	247.5	55	70	0
5/5	"					0
7/5	"					1
8/5	"					0
9/5	"					1
10/5	90 cc 0.9 % (490 mg Cl)					0
12/5	"			2		
13/5	"			2		
14/5	"			2		
16/5	60 cc 0.9 % (330 mg Cl)			1		

(Cont.)

Stomach contents				Mg per cent chlorine in urine	Weight	Albumi- nuria
cc	Mg per cent chlo- rine	Mg chlorine	Günzburg Congo Phenolphtha- lein			
90				4	3 250	
30	394.5	118		3.4	3 250	
150	406.5	611		3.4	3 350	
110				3.4	3 350	
145	365.5	531			3 250	
180				2.3	3 200	
100				3.4	3 150	
130	350	456		1.1	3 150	+
50						
170	323	549	0— 0—140	0.3	3 050	
130	268.5	348	0— 0—125		3 050	+
160	326	522	0— 0—130		3 200	
90	305	274		2.9	2 950	+
170	290	493			3 050	
370	221	818		1.5	2 950	
90	227	204		0.6	2 900	+
40	355	142		0	2 950	+ casts
90	307	276			3 000	
120				1.1	2 900	
170	297	505		1.2	3 000	
120	330	396	0—12— 80	1.1	3 150	
					3 250	
170	> 270	> 459	0—10— 80		3 150	
				0	3 300	
190					3 200	
180	294	£29		0	3 350	
60					3 250	
				1.5	3 350	
					3 400	

crease in weight of 400 grammes, turgor improved, the child sucked more easily.

Weight: During the first month of his stay he gradually lost 400 grammes, during the second month he gained 500 grammes, which he again lost during the third month. The last fortnight before death he gained 400 grammes.

Stools: For 4 weeks before chlorine examinations $^{31/1}$ very constipated, bowels only moving after purgatives, during his stay 2—3 openings a day, generally first after enema. For the last 3 months fairly ample movements, now and again mucous. Movements hard the last week.

Diuresis: scarce for the first 10 days, from then ample until death.

The last fortnight before death paroxysms of perspiration; the last days a slight cough and a rise in temperature, the last day suddenly rising to 41 C., during which the patient is very uneasy, doesn't sleep, in spite of narcotics and a warm bath.

Epicrisis: Administration of hypertonic NaCl solutions did not prevent loss in weight, and did not increase the serum chlorine, which on the contrary went from 280 ($^{5/2}$) to 230 ($^{9/2}$), nor did it influence the general condition, nor the chlorine contents of the vomitings. It did not make any change in the scanty diuresis, nor influence the chlorine contents of the urine.

Post mortem: Stomach greatly dilated; typical pyloric tumour not extraordinarily large. Lungs, large and small intestine: nothing abnormal. Kidneys somewhat large and edematous.

Microscopic examination of liver: portal and capillary hyperæmia. Lymphocyte and leucocyte infiltration in the porto-biliary spaces. Leucostasis in the acini, with considerable perivascular leucocyte infiltration.

Microscopical diagnosis: hepatitis acuta.

Microscopic examination of kidneys: Insignificant degenerative changes in the tubuli with a few hyaline casts.

(L. MELCHIOR.)

The following histories are short summaries of the case reports. *If no other data are given the timing of vomitings and stools refers to the period immediately preceding the first chlorine determination.*

Pt. II. boy, b. $^{31/3}$ 1931. Adm. $^{16/4}$, died $^{30/4}$ 1931.

Diagnosis: Stenosis pylori congenita cum ulcerationibus ventriculi. Bronchitis purulenta.

History: For one week before first chlorine determination $^{20}/_4$ (271) 5 or 6 fairly violent vomitings a day. For the last 5 days only boiled water and barley water taken. General condition: exhausted, turgor decreased. Faeces very scanty, tarcoloured, soap like. No blood reaction in faeces.

Rectal exploration: nothing abnormal.

Serum chlorine $^{20}/_4$: 271 mg per cent. The next vomiting became projectile, increasing in size and violence till death. Peristaltic wave first observed 6 days after the hypochloræmia had been proved. Pyloric tumour could not be felt. A little cold, no cough. During the whole of his stay only scanty diuresis. Temperature irregular and remittent, rising to 40.3 C.

Loss in weight 350 grammes in 12 days. From $^{20}/_4$ he was given 0.9 per cent NaCl, 90 cc subcutaneously a day + analeptica.

Microscopic examination of blood: $^{21}/_4$.

Neutrophile leucocytes: 68 per cent

eosinophile " : 1 "

monocytes: 3.5 per cent

small lymphocytes: 23 per cent

large " : 4.5 "

Hæmoglobin: 118 per cent.

erythrocytes: 7 240 000

leucocytes: 23 920.

Post mortem: Purulent bronchitis. Typical tumour of the pylorus. Small ulcers in the stomach.

Epicrisis: In this patient the clinical picture was not clear to begin with. The blood picture and the temperature indicated an infection, thus disguising the clinical picture of the pyloric stenosis. *The latter diagnosis might — on account of the low serum-chlorine — be suspected 6 days before the peristaltic wave was observed.*

Pt. III. girl, b. $^{17}/_4$ 1931, adm. $^{12}/_5$ 1931.

Diagnosis: stenosis pylori congenita.

History: Before chlorine examination $^{13}/_5$ (274.5), large, projectile vomitings, about 8 times a day for 3 days. Between chlorine examination $^{13}/_5$ and $^{3}/_6$: (220.5), 4—12 vomitings a day, half of which large and projectile. During the same period remittant temperature up to 41.3 and nearly every day tonic and clonic convulsions, alternating with periods of superficial, delayed respiration, reaching apnoea, (tetania gastrica? Alkalosis?). Neither Chvostek's nor Trousseau's sign present.

Special examination: Serum-calcium: 9.2 mg per cent

Spinal-fluid: $\frac{2}{3}$ cells,
albumin: 10,
bacteria no growth,
chlorine: 387.5 mg per cent.

Microscopical examination of urine: 0 casts,
a few leucocytes,
no bacterial growth.

Gradually she lost 1 000 grammes in weight during the first month, but a week before chlorine examination $\frac{23}{6}$ (230), an improvement set in, less and smaller vomitings, turgor and diuresis improved, her cry was louder, diureses ample, urine without albumen. After her admission, she was given 90 cc 0.9 per cent NaCl solution a day. Recovery uneventful.

Pt. IV. boy, b. $\frac{4}{4}$ 1931, adm. $\frac{27}{6}$ 1931.

Diagnosis: Stenosis pylori congenita.

History: For 6 weeks vomiting every day, for the first week 1—2 times a day, for the next fortnight 4—8 vomiting every day, several of them projectile, and blood-tinged. Faeces to begin with very scarce, later separated, containing mucous; a few times containing blood.

Diuresis the whole time scarce, 0 albuminuria.

10 days before chlorine determination $\frac{6}{6}$ (269) the child was given 0.9 per cent NaCl solution, 30 cc \times 2 in all, but as there was much bleeding from the site of the injection, no more saline was given.

During the 17 days between the chlorine determinations $\frac{6}{6}$ (269) and $\frac{23}{6}$ (358) there was a marked clinical improvement: 2—3 vomitings a day, food taken better, turgor improved and he gained in weight: (3 350—3 700 gr). During this period saline solution was given per rectum, 50 cc \times 2 for 8 days, 50 cc \times 1 for 8 days.

In the subsequent history nothing of interest.

Pt. V. boy, b. $\frac{4}{5}$ 1931, adm. $\frac{6}{6}$ 1931.

Diagnosis: stenosis pylori congenita.

History: Before chlorine determination $\frac{9}{6}$ (225) large projectile vomitings for 10 days, after nearly every meal. Between chlorine determinations $\frac{9}{6}$ and $\frac{23}{6}$ (283), 2—8 vomitings a day,

several of them large and projectile. Stools scarce. Diuresis scarce for the first days, from then ample.

Urine contained no albumen.

From 3 days before chlorine determinations $\frac{9}{6}$ (225) and after, the patient was given 30 cc \times 3 0.9 per cent NaCl solution a day.

General condition and turgor good.

Hæmoglobin: 80 per cent.

Retention in stomach: 10—140 cc 2 hours after a meal.

Cured.

Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis. Cured.

Pt. VI. boy, b. $\frac{30}{9}$ 1931. Adm. $\frac{25}{10}$ 1930, disch. $\frac{18}{1}$ 1931.

Diagnosis: Stenosis pylori congenita sanata. Eczema infantilis.

The last month before the chlorine determination ($\frac{15}{1}$ 1931: 384), only a few vomitings with days between; from $\frac{4}{1}$ 1931: no vomiting.

Retention in stomach: 50 cc.

Pt. VII. boy, born $\frac{7}{10}$ 1930. Adm. $\frac{22}{10}$ 1931, disch. $\frac{3}{3}$ 1931.

Diagnosis: Stenosis pylori congenita sanata.

For the last 3 weeks before the chlorine determination ($\frac{5}{2}$ 1931: 359.5) a single vomiting a day. For the last week only small vomitings. For the last 8 weeks 2—3 openings a day, stools sometimes a little loose and separated.

0 Albuminuria.

Hæmoglobin: 62 per cent.

Pt. VIII. boy, b. $\frac{18}{8}$ 1930. Adm. $\frac{30}{9}$ 1930, disch. $\frac{22}{2}$ 1931.

Diagnosis: stenosis pylori congenita sanata.

For 2—3 months stationary weight, 2—6 vomitings a day, several of which projectile, for the last 3 weeks before the chlorine determination $\frac{31}{4}$ 1931 (368.5), only 1—2 vomitings a day, sometimes 2—6 days in between, none of them projectile. During the last month he gained 1500 grammes in weight. For the last month 2—3 normal stools a day.

No saline solution given for the last 3 months.

Hæmoglobin: 60 per cent.

Retention in stomach: 5 cc 3 hours after a meal.

Pt. IX. boy, b. $\frac{26}{7}$ 1930, adm. $\frac{23}{8}$ 1930, disch. $\frac{19}{2}$ 1931.

Diagnosis: Stenosis pylori sanata.

For 4 months stationary weight, 2—6 vomitings a day, several of which were projectile. For the following 6 weeks 1—2 vomitings every 2—3 days, none of them projectile; gained 1700 grammes in weight. No saline solution given for the last 6 weeks.

During the whole of his stay 2—4 movements a day, often loose, mucous and irritating stools. Diuresis ample. 0 albuminuria.

³¹/₁ 1931: serum chlorine: 268.5 mg per cent.

Hæmoglobin: 55 per cent.

Retention in stomach: 15 cc 3 hours after a meal.

Pt. X. boy, b. ²⁰/₅ 1931, adm. ¹⁰/₆ 1931.

Diagnosis: Observation for stenosis pylori congenita. Inanition.

For 3 weeks vomiting after nearly every meal; 5 and 3 days before his admission vomiting was projectile. For the last 3 weeks only small vomitings. Stools scarce and constipated. On admission twice bloody and mucous stools. Diuresis scarce. No albuminuria.

Hæmoglobin: 80 per cent.

²³/₆ 1931: serum chlorine: 357 mg per cent.

Pt. XI. boy, b. ⁷/₁₀ 1930, adm. ²⁰/₁₂ 1930, disch. ¹²/₅ 1931.

Diagnosis: dyspepsia chron. Rachitis. anæmia.

(*Diagnosis on admittance:* stenosis pylori.)

For the first 2 months of his life several vomitings a day, at last projectile. For the last month before the chlorine determination ²⁷/₁ (377.5), no real vomiting, but small vomitings after every meal. Stools for the last 3 weeks before the Cl-determination: spontaneous, natural. Diuresis ample, no albuminuria.

Hæmoglobin: 60 per cent.

Dyspeptics.

Pt. XII. boy, b. ¹⁵/₁ 1931, adm. ²⁴/₂ 1931.

Diagnosis: dyspepsia in lactatione. Observed for stenosis pylori. cong.

(admitted under diagnosis: spasmus pylori?)

For the last fortnight before the chlorine determination ²⁶/₂ 1931 (363) vomitings, finally after every meal, a few times projectile. Stools: normal, every 2 days. Diuresis ample, no albuminuria. The diagnosis of cong. pyloric stenosis was not confirmed. Recovery uneventful.

Pt. XIII. boy, b. $14/3$ 1931. Out-patient dp.

Diagnosis: dyspepsia e alimentatione. Obs. for stenosis pylori.

For the last 5 weeks 4—5 vomitings a day, sometimes projectile, sometimes bringing up the whole of his meal. Simultaneously with the chlorine determination, $4/6$ (338.5), his diet is regulated, and the symptoms disappear.

Stools: for the last 4 days 3—4 watery movements a day, previously norm. Diuresis ample.

No albuminuria.

Hæmoglobin: 70 per cent.

Retention in stomach: none $2\frac{1}{2}$ hours after a meal.

Pt. XIV. girl, b. $26/3$ 1931. Out-patient department.

Diagnosis: dyspepsia acuta e alimentatione.

For about a week up to 8 large vomitings a day, immediately after a meal, projectile the last day. Ample stool and diuresis.

Simultaneously with the chlorine determination (320.5), the diet was regulated (castor oil 5 grammes, boiled water for 24 hours, after that 40 per cent buttermilk), recovered completely.

Retention in stomach: none 2 hours after a meal.

Intussusceptum.

Pt. XV. boy, b. $6/9$ 1930, adm. $6/6$ 1931.

Diagnosis: Intussusceptum. Enteritis.

For 4 days 1—2 violent vomitings a day, on the 5th day 10 vomitings. 6th day: only 8 small vomitings + albuminuria.

Hæmoglobin: 55 per cent.

3 days before the chlorine detn. $10/6$ (357), taxis is made, only manually, after this 0.9 per cent saline solution is given, 30 cc \times 4 a day, subcutaneously. For the last 10 days before admission stools, 2—4 times a day, were watery, green, the last two days containing blood.

Retention in stomach: 50 cc stinking, brownish fluid. + chemical reaction for blood.

Pt. XVI. girl, b. $11/3$ 1930, adm. $2/6$ 1931. Died $3/6$ 1931.

Diagnosis: Intussusceptum ileocolic. Taxis. Laparotomia. Taxis.

For the last 7 hours 5—6 vomitings, very intoxicated, sev-

Number	Date	Serum chlorine, mg per cent	Whole blood chlo- rine, mg per cent	Chlorine in urine, mg per cent	Stomach contents			Hemo- globine	Urea mg per 100 cc blood
					cc	Hours after a meal	Mg per cent chlorine		
Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis.									
II	20/4	271	178.5	5.5	60		83.5	118	
III	12/5	274.5	196.25	30.5	35		204	0-9-60	60
	20/5	261.25	195.5						
IV	3/6	220.5	159.5	5					
	15/6		100.5						
	22/6	230	180	16				70	
V	9/6	269	233						
	23/6	358	288.5	0				55	
	9/6	225	190	0	40	2	89	0-0-20	80
	23/6	283	212	0	130	2		0-0-80	75
Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis. Cured.									
VI	15/1	384			50	3	189	0-6-155	10/12: 76
VII	5/2	359.5					425	21-113	
VIII	31/1	373		101	5	3	>517	0-32-142	55
IX	31/1	368.5		105.5	15	3	410.5	0-32-122	55
X	22/6	357	258.5	154					80
XI	37/1	377.5		60					

Dyspeptics.

XII	$\frac{26}{2}$	363	13	5	2	$\frac{30}{3}$: 70
XIII	$\frac{4}{6}$	338.5	> 103	0	$2\frac{1}{2}$	70
XIV	$\frac{7}{6}$	320.5	47.4			
	$\frac{4}{6}$		273.5			
			257			
			285			

Intussusceptum.

XV	$\frac{10}{6}$	357	262	50	279.5	0-0-25
XVI	$\frac{7}{5}$	274.5			115	

Acetonæmic vomitings.

XVII	$\frac{9}{6}$	270.5	241.5			Urine: + Acetone ÷ Acetone
	$\frac{10}{6}$					80
	$\frac{11}{6}$	320.5	227.5			
			27.6			

Enteritis.

XVIII	$\frac{21}{6}$	359	298	43.4	7	4	240.5	0-20-60	75
XIX		323.5							
XX	$\frac{27}{1}$	375.25		6					
XXI	$\frac{21}{6}$	357	296	58.4	15	4	271.5	0-15-150	70
XXII	$\frac{21}{6}$	359	282.5	25.5	2	2	170	0	75
XXIII	$\frac{21}{6}$	374	285.75	142.5	20	$4\frac{1}{2}$	184	2-55	75

eral times passed blood and blood-tinged mucous per rectum. Ample diuresis. Died $\frac{3}{5}$ 1931. $\frac{2}{5}$: Serum-chlorine: 374.5 mg per cent.

Acetonæmic Vomitings.

Pt. XVII. girl, b. $\frac{27}{8}$ 1928, adm. $\frac{9}{6}$ 1931.

Diagnosis: acetonæmic vomitings.

For 6 days before her admission 5—6 vomitings a day and about as many times mucous, stinking movements. During this period only boiled water was given. On admission there is a smell of acetone from her mouth, and her urine shows presence of acetone. At the hospital no vomitings. Treated with bicarbonate of soda, 5 cc \times 4, and boiled water for 2 days.

Urine contains neither sugar nor albumen.

Hæmoglobin: 80 per cent.

Enteritis.

Pt. XVIII. boy, b. $\frac{17}{3}$ 1931, adm. $\frac{17}{3}$ 1931.

Diagnosis: labium leporinum, Enteritis levi gradu.

For 5 days 3—4 mucous stools a day. A few small vomitings $\frac{21}{5}$ Serum chlorine: 359 mg per cent.

Pt. XIX. girl, b. $\frac{7}{5}$ 1931. Out-patient department.

Diagnosis: Enteritis acuta.

For 12 days frequent, watery, mucous and green, sometimes stinking stools.

For the last week about 20 bowel movements a day.

Serum chlorine: 325.5 mg per cent.

Pt. XX. boy, b. $\frac{21}{9}$ 1930, adm. $\frac{4}{1}$ 1931.

Diagnosis: Bronchopneumonia seq. Dyspepsia.

For the last 3 weeks 4—7 watery, mucous, non homogenous stools a day, some of them soapy.

Ample diuresis. Vomited once 3 days before admission.

$\frac{27}{1}$: Serum chlorine: 375.25 per cent.

Pt. XXI. boy, b. $\frac{19}{11}$ 1930, adm. $\frac{9}{5}$ 1931.

Diagnosis: Eczema. Enteritis levi gradu.

For 4 days 5 mucous, non homogenous, very irritating stools.

No vomiting.

Ample diuresis.

$\frac{21}{5}$: Serum chlorine: 371.

Pt. XXII. boy, b. $17/4$ 1931, adm. $30/4$ 1931.

Diagnosis: enteritis levi gradu.

For 3 weeks 2—4 stools a day, most often green, stinking, non-homogenous and mucous. Vomited once 3 days before his admission.

Ample diuresis.

$21/5$: Serum chlorine: 357.

Pt. XXIII. boy, b. $14/11$ 1929, adm. $1/5$ 1931.

Diagnosis: paradysentery.

For 3 weeks, 3—5 very mucous, non-homogenous, stinking stools a day, only vomited a few times.

Ample diuresis. $7/5$ paradysentery bacilli were found.

Since his admission he received 100 cc 0.9 per cent saline solution subc. a day.

$21/5$: Serum chlorine: 374.

Tissues.

As it seems to me to be of interest to see whether the hypochloræmia is accompanied by a chloropenia of the tissues, I have examined the tissues of two of the patients who died. The figures found are difficult to discuss, as only few determinations of the chlorine contents of human tissues have been reported in the literature; since, moreover, each author has only examined one or a few individuals, it is not possible, to form a definite opinion as to what are the true normal values, and especially of the limits of the normal values. The findings of different authors are the following:

Urbach: *skin*: 120—190 mg per cent chlorine.

Magnus Levy: (Tissue from healthy man, who committed suicide.)

spleen: 160 mg per cent chlorine,

lungs: 260 mg per cent »

kidneys: 210 mg per cent »

Julius Katz: *muscles*: 70 mg per cent.

Albert Robin: *lungs*: 243 mg per cent,

(in several analyses max: 267 mg per cent

min: 208 mg per cent.

Müller, P. & Quincke, H. Tissues from five individuals killed by accidents:

Mg per cent chlorine in:

muscles	liver	spleen	kidneys	lungs	skin
52	120	164	87	146	173
57	110	146	180	196	241
66	113	119	128	156	127
126	101	140	173	203	175
76	146	149	126		231

G. Seidelin (not yet published): these determinations have been carried out by the same method I have used:

4 year old child, died after having been run over.

Mg per cent chlorine in:

	muscles	spleen	kidneys	lungs	skin
max.	93	247.5	283.5	206	203.5
min.	36	144.5	172.5	189	187
average	63	146	178	196	196

My own determinations:

Mg per cent chlorine in:

Patient Nr. I.

	muscles	liver	spleen	kidneys	lungs	skin
max.	107	168.5	150.8	138.6	183.3	155.4
min.	84	113	141	128	167.6	143
average	94	140	147	133	175	149

Patient II.

	muscles	liver	spleen	kidneys	lungs	skin
max.	68.8	156	182	108.7	156.2	107.1
min.	55.3	123.3	157.4	106.6	141.8	95.2
average	60	142	167	108	150	101

These figures show that I have found low values in kidneys, lungs and skin, and values within what is normal in muscles, liver and spleen, so that we cannot explain the hypo-

chloraemia of congenital pyloric stenosis as partly due to an abnormal distribution of the chlorine in the tissues, but must look to the loss of chlorine through vomiting for an explanation. In these patients we have not been able to gather all the vomitings, but as it is part of our treatment to empty the stomach of the patient (usually twice a day), I have determined the contents of chlorine in what was taken through the stomach tube and, as may be seen from my tables, I have found considerable amounts of chlorine here, in some cases even larger amounts than had been administered subcutaneously, even though large amounts of NaCl had been given.

Discussion.

The most striking fact about these results is that the hypochloraemia is far more pronounced in cases of congenital pyloric stenosis than in the other cases of diseases of the intestinal tract, which also cause vomiting, but are not combined with a stenosis. Thus in the case I the serum chlorine went as low as 178 mg per cent. The 5 cases of stenosis pylori congenita at the onset of the disease gave the following figures: I: 264 mg per cent, II: 271, III: 274, IV: 269, V: 225, whilst the patients who vomited from other reasons — several of them having been admitted to be observed for stenosis pylori, — as their lowest value showed 320 mg per cent (excepting case XVIII, which will be discussed later on) — on an average 350 mg per cent.

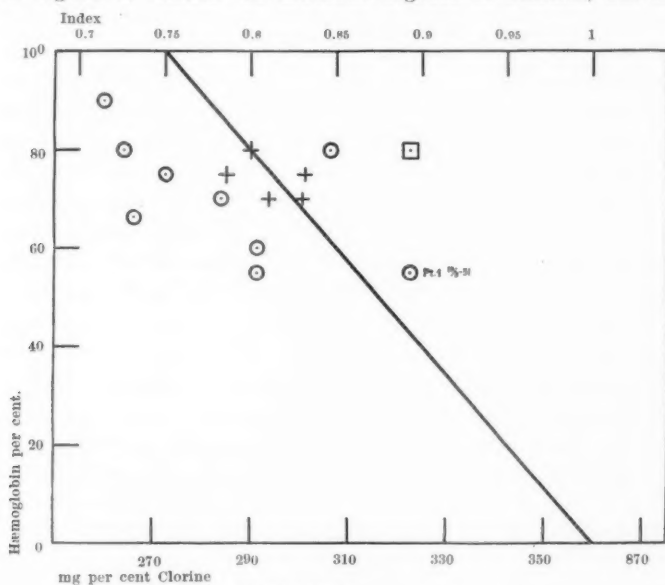
I am aware, that the number of my determinations is too few to say anything definite, but nevertheless I feel justified in saying, that *a pronounced hypochloraemia is a symptom which may be helpful in verifying the diagnosis of congenital pyloric stenosis*. As the hypochloraemia is a symptom which appears early in the course of the disease, it may be the first symptom which justifies the differential diagnosis between congenital pyloric stenosis and other diseases combined with vomiting. This may be seen from case II, the clinical picture here first being interpreted as an infection, which con-

cealed the true picture of the pyloric stenosis; here the hypochloræmia (271 mg per cent), was demonstrated 6 days before the peristaltic wave was observed. During the further course of the disease, it seems as if a rise in the serum chlorine runs parallel to a clinical improvement, corresponding to the normal figures of our fully recovered cases. Nevertheless, I do not think that it is possible to read the condition of the patient directly from the figures for blood chloride.

That the hypochloræmia, however, may also reach pronounced degrees in other patients, may be seen from case XVII. This patient had vomited 5—6 times a day, and was admitted in a pronounced acetonæmic condition with 270.5 mg per cent chlorine in serum and 241.5 mg per cent in whole blood. In this case, however, other factors than the vomiting may have played their part in causing the low value of the serum chlorine. If the figures for serum chlorine and for whole blood chlorine in this case are compared with those of the cases of pyloric stenosis, it is notable that the *whole* blood chlorine, corresponding to the serum chlorine of 271 mg per cent, is not as low as the figures found in pyloric stenosis. Normally the proportion between whole blood chlorine and serum chlorine — at a normal hæmoglobin percentage — is 0.8 $\left(\frac{290 \text{ mg per cent}}{300 \text{ mg per cent}}\right)$. If we consider the above-mentioned fact, that an acidosis will drive the chlorine ions from the plasma into the corpuscles, it is readily understandable that in this patient this proportion on admission was 0.9 $\left(\frac{241.5}{270.5}\right)$ as it must be justifiable to assume that the acetonuria and acetone smell was caused by an acidosis. In agreement with this, the proportion changed as the patient improved — being treated with large doses of alkaline — at last being 0.7 $\left(\frac{227.5}{320.5}\right)$, probably the result of a decrease in the carbon dioxide tension of the blood.

Looking at this »index» in patients with congenital py-

loric stenosis, we find that most often it lies below 0.8 at a normal hæmoglobin percentage. If also the significance of the hæmoglobin percentage in regard to »index» is considered, we still find that in most cases of congenital pyloric stenosis, the index is below normal. I have not had an opportunity of determining the significance of the hæmoglobin percentage in regard to »index» in different degrees of anæmia, but if a



Cross: Normal Individuals.

Circle: Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis.

Square: Acetonæmic Vomiting.

hypothetical chart is made — putting index = 1 in the imaginary case that the blood contains no corpuscles, and index normally taken to be 0.8 at a Hb per cent of 80 (found by me in normal children with normal chlorine figures), we will find on this chart, that the figures corresponding to the cases of congenital pyloric stenosis nearly always are found to the left of the line, case XVII being found far out to the right. This corresponds to the theory of a migration of

the chlorine from the corpuscles to the plasma during the alkalosis found in congenital pyloric stenosis.

As regards the two points from patients with congenital pyloric stenosis found to the right of the chart, the upper is from a patient in good condition just at the onset of the disease; the lower point is from pt. I. just before his death when he suffered from an acute hepatitis.

The urine, quickly became very poor in chlorine, and often contained no chlorine at all. Thus urine from patients I, IV and V did not show any sign of opalescence with silvernitrate-nitric acid, and even during administration of very large quantities of NaCl only minimal amounts of chlorine were found in the urine, as long as the patient had not fully recovered. Even during a pronounced clinical improvement, and at a time when both serum chlorine and whole blood chlorine had reached normal values, the urine was found to be without chlorine (No IV). It is possible that the restoration of the normal chloride level is attained first in the blood and later in the tissues; not until the whole of the organism has regained its normal content of chlorine does the excretion of chlorine through the urine increase.

Assuming this to be correct, it is necessary to propose the hypothesis, that the excretion of chlorine is not regulated by the kidneys themselves, but through nervous or hormonal influence from some centre or other. This hypothesis is supported by the fact, that in patient IV serum and whole blood chlorine had become normal at a time when the urine still was without chlorine, turgor still decreased, the latter fact probably being due to a dehydration of the skin, accompanied by a chloropenia here.

The number of determinations of urea in the blood¹ are only few on patient no. I and, as may be seen in the table, (page: 66),

¹ Carried out by the Rehberg micro method by cand. mag. BLEM, to whom I owe my best thanks.

a pronounced increase — 205 mg per cent was found, simultaneous with a very marked hypochloræmia, at a period when the patient for nearly 4 months had been subject to an intensive treatment with NaCl. Three weeks later it had fallen to 70 mg per cent, a pronounced increase in the serum chlorine having taken place at the same time, changes which I have ascribed to a spontaneous improvement in the condition of the child, the vomitings being far smaller and fewer, and no special treatment having been administered at the time, especially no increase in the administration of fluid or NaCl — on the contrary, the doses had been diminished. It may thus be seen, that the very high values of non-protein nitrogen which have been reported in the literature, and which I have also found, need not indicate a bad prognosis, but, as I have mentioned before, they are probably due to a decrease in the power of blood-urea excretion of the kidneys, when serum chlorine falls below certain values.

As mentioned, in severe cases of congenital pyloric stenosis, we find symptoms of an alkalosis, a natural consequence of the loss of hydrogen ions through vomiting. Test meals have never been given in these cases, but I have titrated the stomach contents in the usual manner (with $\frac{N}{10}$ normal NaOH), and found: no reaction to Günzburg, usually small Congo figures, and very high phenolphthalein figures. I assume this to be caused by a fairly large amount of HCl which combines with the proteins of the milk, leaving no free acid, but causing the high phenolphthalein figures — as they cannot be caused by lactic acid, for I have examined every sample for lactic acid with negative results.

Blood examinations for alkalosis have not been carried out, but all the severely attacked patients had a small, superficial respiration, which is generally supposed to be due to a fall in the hydrogen ion concentration of the blood.

One of our patients (III) showed a strange clinical picture which immediately was interpreted as being meningeal; she had violent convulsions, and — what has hardly ever been observed at »Queen Louise's Children's» Hospital in non-complicated cases of pyloric stenosis — remittent temperatures reaching 41.3 C. The spinal fluid, however, was perfectly normal and there were no symptoms from the respiratory nor urinary systems. The meningeal symptoms gradually and spontaneously disappeared completely; perhaps we had here a case of gastric tetany.

I have also found a further sign of alkalosis in a constant alkaline reaction to litmus of the urine.

Treatment.

In the treatment of congenital pyloric stenosis it is a common clinical experience that physiological NaCl solution has a good effect, and it also seems rational to administer water and salt to an organism dehydrated and poor in chlorine and thus make a proper diuresis possible. If one wishes to use medical treatment, which sometimes takes several months before leading to recovery, subcutaneous administration of fluid and salt may be necessary to compensate the continual loss through vomiting; but also in patients where a surgical treatment is desired, it seems very much to the point to reestablish a normal amount of fluid and salt in the organism. There is, however, a limit to the quantities of physiological saline solution which may be administered subcutaneously, so that one may be confronted with the fact, that it is not possible to repair the dehydration and chloropenia through treatment with physiological solutions. As regards the chloropenia, it seems justifiable to assume, that normal values of chlorine might be regained in the organism by administration of *hypertonic NaCl solution*. I have tried the effect of this treatment on patient I for a short time.

For injecting I could choose between 1) *intravenous injections*, in the sagittal sinus or in peripheral veins, 2) *intramus-*

cular injections. Intrasinous injections seemed to me too heroic especially as necrosis of the brain has been observed following intrasinous injections of Salvarsan, even though I do not believe NaCl to be quite so injurious to the tissues as Salvarsan. I have not tried to inject in the peripheral veins of the skull, as I have, by injecting into rabbits' ears, caused a sclerosis of the veins, and after injection in the arteries of the ear, I have seen necrosis of the part nourished by the artery. I consider that the veins of the plica cubiti are suitable for injections, if it is possible to inject there, but I tried this in vain in 2 patients. I have therefore given intramuscular injections, but I have been afraid of using 10 per cent, having used 3 per cent NaCl instead; this concentration does not cause necrosis nor pain (experiments on myself).

In the only patient where we tried the hypertonic solution, No I, the result was not encouraging, the patient losing 150 grammes in weight after 4 days, in spite of daily administration of 30 cc 3 per cent NaCl, and his serum chlorine falling from 280 to 230 mg per cent; during the next days, when 20 cc 3 per cent + 60 cc 0.9 per cent NaCl was given, he further lost 100 grammes. Therefore, at this time we stopped the administration of hypertonic solution, and for the following month gave the child about 100 cc physiological solution a day, during which period the serum chlorine increased, reaching 303.5 mg per cent, and the child gained 300 grammes in weight. Therefore, as in this patient administration of hypertonic NaCl-solution was of no greater effect than the physiological solution, we did not feel justified in experimenting further with these very ill children.

Even though I am only able to refer to one single case, I am of the opinion, that it is not right to delay a proposed operation by trying to regain normal chlorine values, as it may turn out, that this is impossible in a short time, even though hypertonic NaCl is administered, and one only runs the risk that the general condition of the child becomes poorer instead of better during these attempts.

Summary.

In congenital pyloric stenosis hypochloræmia, azotæmia and alkalosis are found, together with a chloropenia of the urine.

In 2 patients a chloropenia of the skin, kidneys and lungs was found together with normal figures in the liver, spleen and muscles.

The hypochloræmia is of such a degree, as is only very rarely found in other diseases of the gastrointestinal tract, and because of this, a marked hypochloræmia may be used as a help towards the diagnosis of congenital pyloric stenosis.

The degree of the hypochloræmia depends on the number and size of the vomitings, and even a very intensive treatment with NaCl may not suffice to restore the normal chlorine content of the organism.

Tetania gastrica, as a possible result of pyloric stenosis, is discussed.

Bibliography.

- APPERLY, F. L. & CRABTREE, M. G.: *The Journ. of Physiol.* *LXXIII*, 331, 1931.
- ATCHLEY, D. W. & BENEDICT, E. M.: *Journ. Biol. Chem.* *LXXV*, 679, 1927.
- BAKWIN, H. & RIVKIN, H.: *Amer. Journ. Dis. Child.* *27*, 340, 1924.
- BLUM, LÉON, GRABAR, P., et VAN CAULAERT: *Presse méd.*, 1411, 1928.
- BROWN, G. E., EUSTERMAN, G. B., HARTMANN, H. R. & ROWNTREE, L. G.: *Arch. Inter. Med.* *XXXII*, 425, 1923.
- CHRISTENSEN, OLIVE: *Acta psychiatr. et neurol.* *VI*, Fac. 1, 5.
- COLEMAN: *Journ. Amer. med. Assoc.* *LXXXVIII*, 1060, 1927.
- COLLIP, J. B. & BACKUS, P. L.: *Amer. J. of Physiol.* *51*, 568, 1920.
- COMFORT, C. W.: vide Tileston.
- COOKE, J. V., RODENBAUGH, F. H. & WHIPPLE, G. H.: *Journ. Exp. Med.*, *XXIII*, 717, 1916.
- COPHER, G. H. & BROOKS, B.: *Ann. Surg.* *78*, 755, 1923.
- DENIS, R.: *Presse méd.*, p. 1527, 1929; p. 203*, 1930.
- DIAS, A.: *Presse méd.* 500, 1930.
- DRUCKER, P. & FABER, F.: *The Journ. of Biol. Chem.* *LXVIII*, 57, 1926.
- FRIDERICIA, L. S.: *Journ. of Biol. Chem.* *XLII*, 246, 1920.
- GAMBLE, J. L. & McIVER, M. A.: *Journ. Clin. Invest.*, *I*, 531, 1924-25.
- GAMBLE, J. L. & ROSS, S. G.: *Journ. Clin. Inves.*, Baltimore, *I*, 403, 1924-25.

- GLYDYS, L. BOYD: Amer. Journ. Dis. Child, *31*, 514, 1926.
- GOSSET, A., BINET, L. & PETIT-DUTAILLIS, D.: Presse méd. p. 17, 1928; p. 1593, 1928; p. 249, 1930.
- GRAHAM, S. & MORRIS, N.: Arch. Dis. in Childhood, *IV*, 335, 1929.
- GRANT, S. B. & GOLDMAN, A.: Amer. Journ. Physiol. *52*, 209, 1920.
- HADEN, R. L. & ORR, T. G.: Journ. Exper. Med. *XXXVII*, 377, 1923.
- : Journ. Amer. Med. Assoc., *XCI*, 1529, 1928.
- HARDT, C. L. & RIVERS, A. B.: Arch. Int. Med., *XXXI*, 171, 1923.
- HARROP, G. A.: Bull. Johns Hopkins Hosp., *30*, 62, 1919.
- HARTMANN, A. F. & SMYTH, F. S.: Amer. Journ. Dis. Child., *XXXII*, 1, 1926.
- HARTWELL, J. A. & HOGUET, J. P.: Journ. Amer. med. Assoc. *IX*, 82, 1912.
- HASTINGS, A. B., MURRAY, C. D. & MURRAY, A. A.: Journ. Biol. Chem. *XXXVI*, 223, 1918.
- HOWLAND, J. & MARRIOTT, W. MCK.: Quart. Journ. Med. *11*, 289, 1917—18 (cit. HARTMANN—SMYTH).
- KATZ, J.: Pflügers Arch. *63*, 1, 1896.
- LABBÉ, M. & NEPVEUX, F.: Acidose & Alcalose, Masson et C^{ie} Paris, 1928.
- LEVY, M.: Biochem. Zeitschr., *24*, 363, 1910.
- MAIZELS, M., MCARTHUR, C. B. & PAYNE, W. W.: Lancet *1*, 286, 1930.
- MAIZELS, M. & MCARTHUR C. B.: Amer. Journ. Diseases. Child. *41*, 35, 1931.
- MCCALLUM, W. G., LINTZ, J., VERMILYE, H. N., LEGGETT, T. H. & BOAS, E.: Bull. Johns Hopk. Hosp. Baltimore, *XXXI*, 1, 1920.
- MCCANN, W. S.: Journ. Biol. Chem. *XXXV*, 553, 1918.
- MELCHIOR, L.: Hospitalstidende 1159, 1931.
- MEYER, P.: Klinische Wochenschrift, 155, 1931.
- MONRAD, S.: Monatsschr. für Kinderheilkunde 37. Band, 473.
- : »De Vigtigste Mave-Tarmsygdomme i Den Første Barnealder«. G.B.N.F., Kbhvn. MCMXXVIII.
- v. MORACZEWSKI: Hoppe-Seylers Z. *23*, 483, 1897.
- MORRIS, N. & GRAHAM, S.: Arch. of Dis. in Childhood, *6*, 27, 1931.
- MÜLLER, P. & QUINCKE, H.: Dtsch. Archiv. f. klin. Med. Nr. 160, 1928.
- PARSONS, L. G. & BARLING, S. G.: The Lancet, 59, 1923.
- PREIFFER, DAMON B.: Ann. of Surgery, *XCII*, 900, 1930.
- PHÉLIZOT, G.: Extr. des Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris. Séance du 17 Juin 1930, No. 6.
- RATHERY, F. & RUDOLF, M.: Bull. et mém. soc. méd. d'hôp. de Paris, 1363, 1928.
- REHBERG, P. B.: Biochem. Journ. *XIX*, 270, 1925.
- : Biochem. Journ. *XIX*, 278, 1925.
- : Biochem. Journ. *XX*, 483, 1926.
- ROMINGER, BERGER & MEYER: Zeitschr. f. Kinderh. *XLVIII*, 43, 1929.
- SCHNOBE, E.: Hospitalstidende, 831, 1930.

- Tabul. Biol. III, 365. W. Junk, Berlin, 1926.
- THIERS, M. H.: Presse méd. 290, 1930 & Compt. rend. Soc. de Biol. 103, 266—268, 1930.
- TILESTON, W. & UNDERHILL, F. P.: Amer. Journ. Med. Sc. 165, 625, 1923.
- TILESTON, W. & COMFORT, C. W.: Arch. Int. Med. XIV, 620, 1914.
- URBACH: Zbl. Hautkrkh. 26, 217, 1928.
- VAN SLYKE, D. D.: Journ. Biol. Chem. 48, 153, 1921.
- WHIPPLE, G. H., RODENBAUGH, F. H. & KILGORE, A. R.: Journ. of exp. Med. XXIII, 123, 1916.
- WILSON, D. W.: Physiol. Rev. 3, 295, 1923.
- WILSON, D. W., STEARNS, T. & JANNEY, J. H.: Journ. Biol. Chem. 23, 123, 1915.
- WILSON, D. W., STEARNS, T. & THURLAW, M. DEG.: Journ. Biol. Chem. 23, 89, 1915.
-

Über die Verhältnisse des Lysozyms bei Xerophthalmie.¹

Von

OLUF ANDERSEN.

Aus den Arbeiten C. E. BLOCH's ist bekannt, dass bei A-Stoff-Mangel klinisch eine Abschwächung der Abwehrkräfte des Organismus im Kampfe gegen Infektion angetroffen wird, und verschiedene Verfasser haben später bei experimentell hervorgerufenem A-Stoff-Mangel bei Tieren eine herabgesetzte Immunität nachgewiesen.

C. E. BLOCH hat z. B. dargetan, dass infektiöse Leiden bei Patienten mit A-Stoff-Mangel häufiger vorkommen als bei Patienten mit C-Stoff-Mangel.

Auf welche Weise der A-Stoff-Mangel die Immunitätserabsetzung bewirkt, welche Faktoren unter den Abwehrkräften des Organismus geschwächt sind, ist schwer zu ergründen. Im folgenden soll eine Seite der Sache zu beleuchten versucht werden. Einer der antibakteriellen Stoffe, die dem Organismus zur Verfügung stehen, lässt sich nämlich mühelos und deutlich nachweisen.

Der Stoff, an den ich denke, ist das im Jahre 1922 von FLEMING nachgewiesene Lysozym. Es ist ein bakterizider Stoff, der auf viele Bakterien tödlich und auf andere, besonders in der Luft vorkommende Bakterien sogar in erheblichen Verdünnung völlig lösend wirkt.

¹ In etwas anderer Form vorgetragen in »Dansk pædiatrisk Selskab«
27/4 32.

Stellt man z. B. eine Aufschwemmung lysozymempfindlicher Bakterien in physiologischem Salzwasser her, das mit einer geringen Menge Lysozym versetzt ist, so wird die Aufschwemmung je nach der Lysozymkonzentration im Laufe von kürzerer oder längerer Zeit vollständig wasserhell, und mikroskopiert man die Flüssigkeit, nachdem das Lysozym gewirkt hat, so findet man nicht eine einzige Bakterie, sondern höchstens Flocken und Körnchen von Bakterienkörpern.

Das Lysozym kommt mit Ausnahme von Spinalflüssigkeit und normalem Harn überall im Organismus vor. In grösster Menge findet es sich in den Tränen, u. zw. in so erheblicher Konzentration, dass man bei der von mir angewandten Technik bei einer Verdünnung der Tränen bis 1:5000 vollständige Bakteriolyse erzielt.

Das Lysozym kommt auch in ausserordentlich grossen Mengen im Hühnereiweiss vor. Mit meiner Technik erfolgt bei einer Verdünnung von Hühnereiweiss im Verhältnis 1:1.000.000 vollständige Bakteriolyse. Man versteht demnach, warum Hühnereiweiss sich im Vergleich mit anderen Nahrungsmitteln so erstaunlich lange frisch erhält.

Ich werde die wichtigsten Eigenschaften des Lysozyms, wie sie von FLEMING, NAKAMURA, SURANYI, WOLFF, BORDET, RIDLEY, HALLAUER'S und meinen eigenen Untersuchungen her bekannt sind, kurz aufzählen:

Das Lysozym kann sich in Hühnereiweiss in getrocknetem Zustande mindestens zwei Jahre halten. Die optimale Temperatur des Lysozyms liegt bei 55° C. Es wird durch Kochen in neutraler Flüssigkeit schnell zerstört, dagegen verträgt es bei schwach saurer Reaktion in sehr eiweisshaltigem Medium ein 1/4stündiges Kochen. Es betätigt sich lediglich bei Reaktion gerade um den Neutralpunkt. Starke Säuren und Basen wirken in schwachen Konzentrationen hemmend, in stärkeren Konzentrationen wird das Lysozym zerstört.

Dass das Lysozym in einem schwach sauren Medium dennoch etwas Wirkung ausübt, geht aus NAKAMURA'S »Alkali-phänomen« hervor: Neutralisiert man eine säuregehemmte Bakterienlysozymlösung, in der das Lysozym eine Zeitlang gewirkt

hat, so erfolgt eine *momentane* Aufhellung der Flüssigkeit («sofortige Reaktion»), woraus sich entnehmen lässt, dass das Lysozym vorher auf die Bakterien eingewirkt hat, die Bakteriolyse kann bei der sauren Reaktion nur nicht zustandekommen.

In salzfreiem Medium erhält man keine Lysozymwirkung; bei Zusatz von Kochsalz erscheint die Lysozymwirkung wieder. Das Kochsalz kann durch andere Salze, z. B. Kaliumchlorid, Kaliumjodid oder Kaliumzitrat, aber nicht durch Traubenzucker, ersetzt werden. Um den Prozess in Gang zu bringen, sind also Elektrolyten erforderlich.

Übertrifft die Salzkonzentration eine gewisse Höhe, so hört die Lysozymwirkung auf, sie stellt sich aber sogleich wieder ein, wenn die Salzkonzentration durch einfache Verdünnung herabgesetzt wird.

Durch die meisten der gebräuchlichen Desinficentia wird das Lysozym in den üblich angewandten Konzentrationen nicht zerstört, dagegen geht es bei Quarzlichtbestrahlung schnell zugrunde.

Dass das Lysozym kein Eiweisstoff ist, hat WOLFF dargestellt, der es so rein hergestellt hat, dass es keine Eiweisreaktion mehr gibt. WOLFF gibt ferner an, es sei kein Antigen.

Das Lysozym lässt sich nicht filtrieren und passiert weder Collodium noch Pergament; es ist ein elektropositiver colloider Stoff, der sehr leicht adsorbiert wird. Nach WOLFF ist es, wenn es aus Hühnereiweiss isoliert wird, ein gelbes amorphes Pulver.

Es scheint, als ob die Wirkung des Lysozyms einer Fermentwirkung analog ist; z. B. scheint es während der Bakteriolyse nicht verbraucht zu werden. Dies ist aber noch nicht endgültig bewiesen. Endlich hat das Lysozym nichts mit d'Herelle's Phänomen zu tun, denn es wirkt ebenso gut auf getötete wie auf lebende Bakterien und man ist nicht imstande, eine Vermehrung desselben hervorzurufen, wie das mit den Bakteriophagen möglich ist.

Was die Bakterien anbetrifft, die sich beeinflussen lassen, so sind es, wie gesagt, gewisse Bakterien aus der Luft, die am

empfindlichsten sind, und am allerempfindlichsten ist eine ganz bestimmte, grampositive, gelb wachsende *Sarcina*, die von FLEMING isoliert und *Micrococcus lysodeicticus* genannt worden ist.

Eben diese Bakterie habe ich bei meinen Versuchen angewandt.

Einige andere Bakterien gehen ebenfalls in Lösung, andere werden im Wachstum gehemmt und noch andere, z. B. der *Coli*-, *Diphtherie*bazillus, und *Prodigiosus*, werden anscheinend gar nicht beeinflusst. Es ist möglich, sogar den sehr empfindlichen *Micrococcus lysodeicticus* dadurch lysozymfest zu machen, dass man ihn in verschwindend kleine Mengen Lysozym enthaltenden Medien züchtet, deren Konzentration alsdann allmählich erhöht wird.

Nach den vorstehenden Ausführungen versteht man, warum man von den vielen Bakterien, die unablässig aus der Luft in unsere *Conjunctivae* gelangen und in Mund und Nase eindringen, nicht infiziert wird. Viele Bakterien sind einfach apathogen, weil sie in dem Augenblick, wo sie mit den lysozymhaltigen Sekreten in Berührung kommen, getötet werden. Man wird auch erkennen, wie wichtig es ist, dass die Lysozymkonzentration einen gewissen Grad hat, da damit zu rechnen ist, dass eine lysozymierbare Bakterie bei hinreichend niedriger Konzentration des Lysozyms dahin kommen kann, in einen lysozymfesten Stamm umgewandelt zu werden, bei dem die nötigen Vorbedingungen vorhanden sind, um in den lysozymhaltigen Sekreten, selbst wenn die Lysozymkonzentration wieder ansteigen sollte, festen Boden zu gewinnen.

Absolutes Fehlen von Lysozym in den Tränen ist gewiss nie nachgewiesen worden, umgekehrt ist eine erhebliche Herabsetzung der Lysozymmenge in der Tränenflüssigkeit jedoch von RIDLEY, und später von HALLAUER, ermittelt worden. Diese Verfasser haben gezeigt, dass die Lysozymmenge in den Tränen bei akuter *Conjunktivitis* herabgesetzt ist, und aus ihren Untersuchungen geht hervor, dass diese Herabsetzung von der mit der *Conjunktivitis* einhergehenden starken Tränenproduktion, durch die eine Verdünnung der Lysozymkonzentration hervorgerufen wird, verschuldet ist.

Man kann den Lysozymtiter nämlich durch Verminderung der Tränensekretion mittels Atropin zum Steigen bringen, aber doch nur, wenn das Atropin eine beträchtliche Verminderung der Tränensekretion herbeiführt. Bei einseitiger akuter Conjunktivitis wurde des weiteren festgestellt, dass die Lysozymmenge nur in dem betroffenen Auge herabgesetzt war, während der Titer für das gesunde Auge normal war. Wir haben es hier also nur mit einer scheinbaren Herabsetzung der Lysozymmenge zu tun.

Bei einzelnen Krankheiten von generellem Charakter haben FLEMING und HALLAUER das Lysozym in beiden Augen herabgesetzt gefunden, obwohl nur das eine Auge ergriffen war, und zwar bei Conjunctivitis phlyctenularis auf skrofulöser Basis und bei interstitieller Keratitis. Hier erwies es sich unmöglich, den Lysozymtiter durch Atropinbehandlung emporzutreiben; da kein Tränenfluss vorlag, war das aber auch nicht zu erwarten. Wir haben hier also mit einer wirklichen, und nicht etwa mit einer scheinbaren, von einer einfachen Verdünnung durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr verursachte, Herabsetzung der Lysozymmenge zu tun.

Wir kommen nunmehr zu der den Untersuchungen in dieser kleinen Arbeit zugrundeliegenden Beobachtung: RIDLEY teilt mit, FINDLAY habe nachgewiesen, dass die Lysozymmenge in den Conjunctivae junger, mit A-Stoff-armer Kost gefütterter Ratten herabgesetzt sei und dass man den Zeitpunkt des Ausbruches von Keratomalacia dadurch verzögern könne, dass man den Tieren in angemessenen Zwischenpausen Menschentränen in die Conjunctivae instilliere. Da es grosses Interess bot, FINDLAY's Angaben an Menschen nachzuprüfen — was meines Wissens bisher nicht geschehen ist — habe ich die Verhältnisse des Lysozyms an einem Zwillingspaar mit Xerophthalmie untersucht und gebe nachstehend einen kurzen Auszug aus den Krankenblättern.

Es handelt sich um ein bei der Einlieferung 2 Monate altes Zwillingspaar (Knabe und Mädchen) aus sonst gesunder Familie. Ausser ihnen sind noch zwei gesunde Kinder in der Ehe. 31 März 32 kam die Mutter mit dem Knaben in die Augenklinik, wohin sie

von dem praktizierenden Arzte gewiesen war, der den Patienten wegen eines Augenleidens 8 Tage erfolglos behandelt hatte. Da in der Augenklinik nachgewiesen wurde, dass das Kind an Xerophthalmie litt, wurde es in die Kinderabteilung aufgenommen (31/III.32). Es stellte sich nun heraus, dass das Kind bei der Geburt etwas unter 2 kg gewogen und Icterus neonatorum gehabt hatte, sonst aber gesund gewesen war. Es erhielt 8 Tage die Brust, danach die Flasche; was für eine Kost es eigentlich bekommen hatte, liess sich aber schwer feststellen, da die Mutter imbezill ist und höchst divergierende Auskünfte gibt.

Seit 8 Tagen vor der Einlieferung waren die Augenlider des Patienten morgens verklebt gewesen und gleichzeitig hatten seine Augen sich gerötet; da er ausserdem unwillig war zu trinken, wurde der Arzt gerufen, der ihn, wie gesagt, nach der Augenklinik schickte. Bei der Aufnahme in die Kinderabteilung findet man ein mageres, jedoch gut proportioniertes Kind (Gewicht 3200 g) ohne Zeichen von Rachitis; es hat leichte Anämie wie auch Pyurie, sonst deckt die objektive Untersuchung aber ausser dem Augenleiden nichts Besonderes auf.

Die Augenklinik schreibt: »Es ist ausgeprägte Photophobie, spärliches purulentes Sekret aus beiden Conjunctivae, etwas Augenlidödem vorhanden. Keine präaurikuläre Adenitis. Die rechte Cornea diffus grau mit weisslichen Zügen, aber doch einigermaßen durchsichtig. Mächtige Xerosis conjunctivae nicht allein der Conj. bulbi, sondern auch der Conj. fornicis et tarsi und Plica semilunaris.»

Es handelte sich also um ausgesprochene Xerophthalmie mit ausgeprägter Keratomalacia.

Der Pat. bekam sogleich eine Leomin¹-Injektion und später 2mal täglich $\frac{1}{2}$ Theelöffelvoll Decamin¹; ausserdem Vaseline und Einträufeln von Sulf. atropic. $\frac{1}{2}$ Proz. 1mal täglich. Im Laufe des Monats, wo der Knabe in der Abteilung lag, erfolgte eine allmähliche Perforation beider Corneae, die sich in fibrinopurulente Membranen verwandelten. Das Kind ist also völlig blind.

Sobald wir erfuhren, dass der Knabe ein Zwilling sei, veranlassten wir die Mutter, obwohl sie versicherte, dem anderen Kinde fehle nichts und seine Augen seien völlig normal, uns die Zwillingsschwester zu bringen. Dies Kind soll ebensolche Kost erhalten haben wie der Bruder. Ihr hat früher nichts gefehlt und sie hat auch nicht Icterus neonatorum gehabt; sie hatte bei der Geburt etwas über 2 kg gewogen, also etwas mehr als der Bruder. Die bei der Aufnahme (1/IV.32) angestellte Untersuchung ergab: ein mageres, jedoch gut proportioniertes Kind (Gewicht 3600 g) ohne Zeichen

¹ Ein A-Stoff-haltiges Präparat.

von Rachitis; es wurde keine Pyurie ermittelt, dahingegen leichte Anämie wie beim Bruder. Ausser dem Augenleiden wurde im ganzen nichts Abnormes ermittelt. Auf beiden Augen wurde Xerosis conjunctivae zu beiden Seiten der Corneae ermittelt. Beide Corneae waren klar. Es fand sich keine Sekretion und nur geringe Photophobie. Die Patientin wurde mit Vaseline behandelt und erhielt ebenso wie der Bruder 2mal täglich $\frac{1}{2}$ Theelöffelvoll Decamin. Dagegen wird weder Leomininjektion noch Atropin gegeben.

Ihr Zustand hat sich in dem Monat ihres Aufenthaltes in der Abteilung sehr gebessert und die Xerosis ist so gut wie verschwunden.

Es handelt sich also um ein Zwillingsspaar, Flaschenkinder, die beide an Xerophthalmie leiden, aber mit verschiedenem Entwicklungsgrad.

Dass das Leiden bei dem Knaben einen so ernsten Verlauf genommen hat, muss dadurch verschuldet sein, dass er einen geringeren Fond an Reservekraft gehabt hat als das Mädchen, und das mag wiederum mit seinem bei der Geburt geringeren Gewicht und dem Umstande in Verbindung gesetzt werden, dass er einen Icterus neonatorum durchgemacht hat. Im übrigen ist wohl anzunehmen, dass die Verhältnisse für die beiden Patienten gleichartig gewesen sind.

Sogleich nach der Einlieferung untersuchte ich die Tränenflüssigkeit auf ihren Gehalt an Lysozym und wiederholte diese Untersuchung später, wobei ich andere in der Abteilung befindliche Kinder mit normalen Augen als Kontrollen benutzte.

Zum Auffangen der Tränen benutzte ich U-förmige gebogene Kapillarröhren. Die Tränen wurden den Kindern tunlichst entnommen, wenn sie aus längerem Schlaf erwachten; es kann deshalb von einer Verdünnung des Lysozyms auf Grund anhaltenden starken Weinens nicht die Rede sein.

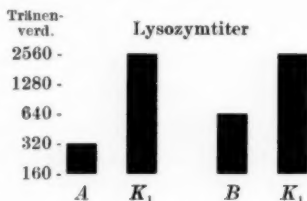
Die Kinder weinen meist spontan, wenn man ihnen den Kopf fixiert, um die Tränen zu entnehmen, die am Canthus externus aufgefangen werden können. Man kann die Röhrchen sodann mit Vaseline verschliessen und die Tränen darin aufbewahren, bis sie untersucht werden sollen. Sie lassen sich mit Hilfe einer Pasteurpipette mühelos aus den Röhren saugen und zur Herstellung von Konzentrationen tropfenweise in physiologische Kochsalzlösung enthaltende Zwergreagensgläser übertragen.

Ich benutzte die Verdünnungsskala 40—80—160 u. s. w. Jedes Reagensglas enthält 20 Tropfen. Jedem Glas wird 1 Tropfen einer Bakterienaufschwemmung zugesetzt, die dadurch hergestellt wird, dass 1 Öse *Micrococcus lysodeicticus* in 2 ccm physiologischem Salzwasser aufgeschemmt wird. Jedem Glas wird also etwa $\frac{1}{40}$ Öse zugesetzt.

Die Gläser werden alsdann in den Brutschrank gestellt und 4 Stunden bei 37° C stehengelassen, wonach das Resultat abgelesen werden kann. Das letzte Glas mit kompletter Bakteriolyse gibt den Titer an.

Es versteht sich von selbst, dass man mit sterilen Utensilien arbeiten muss.

Das Resultat der Lysozymbestimmung an den zwei Xerophthalmiepatienten verglichen mit den Kontrollen ist aus dem nachstehenden Diagramm ersichtlich.

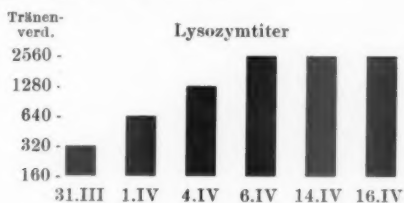


1. Lysozymtiter der Kinder bei der Einlieferung. A der Knabe (31.III). B das Mädchen (1.IV). K₁ Kontrolle. (Siehe Erklärung zu Diagramme 4.)

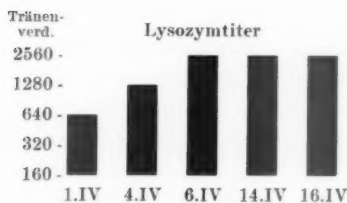
Die Lysozymmenge ist also bei beiden Kindern sehr erheblich herabgesetzt.

Wir haben früher erwähnt, dass der Lysozymtiter bei starkem Tränenfluss herabgesetzt wird, dass aber nur eine scheinbare Herabsetzung der Lysozymmenge erfolgt. In dem gegenwärtigen Falle hatte der Knabe bei der Einlieferung so gut wie keine Sekretion und das Mädchen gar keinen Tränenfluss. Hier kann von einer Lysozymverdünnung also nicht die Rede sein, und das wird umso wahrscheinlicher, als in den folgenden Tagen ein starker Anstieg in der Lysozymmenge erfolgt, die die normale Menge erreicht, trotzdem sich bei dem Knaben ein beträchtlicher Tränenfluss einstellt.

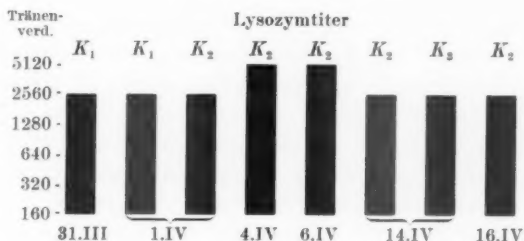
Der Knabe erhielt, wie gesagt, Atropin, das Mädchen nicht. Nachdem mit Atropin begonnen war, bekam der Knabe, möglicherweise auf Grund der zunehmenden Entzündung im Auge, auch stärkeren Tränenfluss, man kann von dem verdünnungshemmenden Einfluss des Atropins also absehen. Die folgenden Diagramme zeigen den Lysozymanstieg bei den Kindern verglichen mit den Kontrollen.



2. Lysozymtiterstieg beim Knaben.



3. Lysozymtiterstieg beim Mädchen.



4. Lysozymtiter bei den Kontrollen. Alle sind Kinder mit gesunden Augen und ohne A-Stoffmangel.

K₁ Knabe, 3 Monate alt, überstandene Bronchitis.

K₂ Knabe, 7 Monate alt, Dyspepsie.

K₃ Mädchen, 4 Monate alt, Pylorusstenose, Rachitis.

Bemerkenswert ist hier der erhebliche Anstieg der Lysozymmenge, nachdem man begonnen hatte, dem Kinde A-Stoff zu geben; meines Erachtens kann man deshalb nicht umhin, die A-Stoff-Eingabe mit dem Lysozymanstieg in ursächlichen Zusammenhang zu setzen.

Die Resultate stehen mit denen FINDLAY's also insofern gut in Einklang, als bei A-Stoff-Mangel bei Menschen eine ebensolche Herabsetzung der Lysozymmenge nachgewiesen werden konnte wie FINDLAY sie bei Tieren mit A-Stoff-Mangel ermittelt hatte. Zugleich finden wir aber in diesen beiden Fällen, dass die Eingabe von A-Stoff die Lysozymmenge wieder zum Steigen zu bringen scheint.

Die Lysozymmenge ist sicher von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung des Augenleidens bei Keratomalacia. Sollte man versuchen, die Entwicklung der Keratomalacia zu schematisieren, so könnte man beispielsweise die folgenden Faktoren aufstellen:

In erster Linie A-Stoff-Mangel, in folgedessen Xerosis mit mangelhaftem Anhaften der Tränen an den betroffenen Stellen und, mit der Xerose einhergehend, eine Herabsetzung der Lysozymmenge in den Tränen und folglich für Infektion günstigere Verhältnisse.

Was die Behandlung der Xerophthalmie anbelangt, so muss der nachgewiesene Lysozymmangel zu neuen Erwägungen anregen.

In der Universitätsklinik in Basel hat man nach HALLAUER versucht, verschiedene Augenleiden mit Einträufeln von Hühner-eiweiss zu behandeln, u. zw. den vorläufigen Mitteilungen gemäss mit gutem Resultat. Es dürfte begründet sein, diese Behandlung gegenüber Xerophthalmie zu prüfen und den Patienten gleichzeitig A-Stoff zu verabreichen; auf die Weise würde die Krankheit von zwei Seiten angegriffen.

Ob man sich mit Einträufeln begnügen oder die Augen geradezu mit Hühner-eiweiss verbinden soll, um dadurch zugleich ein Eintrocknen zu verhindern, muss vorderhand dahingestellt bleiben.

Ich glaube in dieser Arbeit dargetan zu haben, dass bei

zwei Patienten mit Xerophthalmie eine erhebliche Schwächung eines im Kampfe gegen Infektion wichtigen Abwehrstoffes, des Lysozyms, ermittelt worden ist.

Ich bin meinem Chef, Herrn Professor, Dr. med. C. E. BLOCH, für die Erlaubnis, diese Untersuchungen anzustellen und zu veröffentlichen, zu hohem Danke verpflichtet.

Literatur.

- ANDERSEN, OLUF: Zeitschr. f. Immun. u. exp. Therapie. Bd. 70, 1931.
H. 1/2, S. 90.
- BLEGVAD, OLAF: Om Xerophthalmi etc. Kopenhagen 1923.
- BLOCH, C. E.: Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 89, 1919.
- : Journal of Hygiene XIX, 1921.
- : Acta paediatrica scandinavica VII. Suppl. 1928.
- : American Journ. of Diseases of Children. August 1931, vol. 42, S. 263.
- BORDET, M.: Compt. rend. Soc. Biol. Bd. 99, 1928, S. 1252, 1254.
- FLEMING, A.: Proc. Royal Soc. Series B, vol. 93, 1922.
- : Lancet 1929, S. 217.
- & ALLISON, Proc. Roy. Soc. Series B, vol. 94, 1922, S. 142.
- HALLAUER, C.: Zentralblatt f. Bakt. Orig., Bd. 114, 1929, S. 519.
- : Archiv f. Augenheilk. Bd. 103, S. 199.
- NAKAMURA: Zeitschr. f. Immun. u. exp. Therapie. Bd. 28, 1923, S. 425.
- RIDLEY, F.: Proc. Roy. Soc. Med. 1928, Bd. 21, Part 2, S. 1495.
- : Ref. Brit. Journ. Ophthalm. 1928, Bd. 12, S. 532.
- SURANYI: Zeitschr. f. Immun. u. exp. Therapie. Bd. 49, S. 166, 1927.
- WOLFF: ibid. Bd. 50, 1927, S. 89.
- : ibid. Bd. 54, 1928, S. 188.

Beitrag zur Frage der Letalität der Bronchopneumonien.¹

Von

N. J. SCHIERBECK.

Wenngleich die Sterbefälle an Bronchopneumonie »nur« ungefähr 30 % der gesamten Mortalität der 0—1 jährigen Kinder in Dänemark ausmachen, ist diese Letalität für das genannte Leiden jedoch eine derart hohe, dass sich die möglichst grosse Herabbringung derselben für die Ärzte insbesondere die Kinderärzte als höchst dringliche Aufgabe meldet.

Um möglichst tatkräftig nach dieser Richtung hin arbeiten zu können, ist es erforderlich, über diejenigen Umstände Kenntnisse zu suchen, welche die Mortalität fördernd oder hemmend beeinflussen mögen.

A. FRIEDLÄNDER² hat jüngst aus dem Kinderkrankenhaus Fuglebakken in Kopenhagen ein umfangreiches Material vorgeführt. Dieses Material umfasst für das Zehnjahr 1919—29 im ganzen 590 Kinder-Bronchopneumoniefälle, und Friedländer hat nachgewiesen, dass die frühgeborenen Kleinkinder mit Bezug auf Mortalität ungünstiger gestellt sind als die rechtzeitig geborenen, indem die erstgenannten ein Letalitätsprozent von 42,3, die letztgenannten ein Letalitätsprozent von 24,4 aufweisen. Ferner lehrt uns Friedländers Material, dass Rachitis und künstliche Ernährung für die Sterblichkeit keine

¹ In »Dansk pædiatrisk Selskab« am 2. Dezember 1931 gehaltener Vortrag.

² 5. Nordischer Kongress für Pädiatrie und Ugeskr. f. Læger, Nr. 48. 1931.

derart bedeutsame Rolle spielen wie von vorneherein etwa zu vermuten wäre — noch sollen wiederholte Lungenleiden bei den Patienten die Sterblichkeit nennenswert beeinflussen.

Ich leugne nicht, dass das Material zu dem vorliegenden Aufsatz zum grossen Teil unter dem Eindruck der im letzten Sommer am 5. nordischen Kongress für Pädiatrie stattgefundenen Diskussion gesammelt und bearbeitet worden ist, an welchem Kongress mehrere dänische Kinderärzte (AAGE BOJESSEN, C. E. BLOCH, VALD. POULSEN) darauf bestanden, dass Kleinkinder mit Bronchopneumonie eiligst ins Krankenhaus gebracht werden müssen, wobei sie gleichzeitig durchblicken liessen, dass viele dieser Patienten — und zwar insbesondere die verstorbenen Kinder — höchst wahrscheinlich zu spät eingebracht worden waren.

Als praktizierender Arzt, der sich jedenfalls der Krankenkasse- und Armenpraxis widmet, fand ich mich damals veranlasst diese Behauptung zu beanstanden, wobei ich im Gegenteil behauptete, *dass die Behandlung zu Hause das übliche sein müsse, und die Einbringung ins Krankenhaus nur in Ausnahmefällen stattzufinden habe.*

Die diesbezügliche Diskussion lief darauf hinaus, dass jedenfalls diejenigen Kinder eingebracht werden müssen, welche einer derart armen und elenden Heimes entstammen, dass der Arzt ihr Verbleiben dort sofort als unverantwortlich erachten muss.

Um nunmehr über die Schleunigkeit, mit welcher diese kleinen Bronchopneumoniepatienten, insbesondere die ganz kleinen, 0—1-jährigen Kinder, ins Krankenhaus gebracht werden, sowie über den etwaigen Einfluss einer beschleunigten bzw. einer aufgeschobenen Krankenhauseinbringung auf die Sterblichkeit eine Vorstellung zu erlangen, habe ich mit gütiger Erlaubnis und mit gutigem Beistand meines Chefs, Chefarzt Dr. med. AD. H. MEYER, die Journale der Klinik von Frau Hermansen für den Zeitraum von $\frac{1}{1}$ 1926— $\frac{31}{10}$ 1931 durchgenommen.

So habe ich im Ganzen 2760 Journale — über entlassene und verstorbene Kinder — durchgenommen. Innerhalb dieses

Materials gab es 383 mit *Bronchopneumonie* eingebrachte Kinder, d.h. 14 % des gesamten Materials oder mit anderen Worten, dass ungefähr jedes 7.te in der Klinik aufgenommenes Kind mit *Bronchopneumonie* eingebracht worden ist.

In der *Tabelle I* sind diese 383 *Bronchopneumoniefälle* nach Alter sowie nach der Anzahl Krankentage, während welcher die Kinder vor der Einbringung krank zu Hause lagen, verzeichnet.

Tabelle I.

Eingebrachte *Bronchopneumoniefälle*.

Alter	Fälle im Ganzen	Krank zu Hause				
		1 Tag	2 Tage	3 Tage	1 Woche	über 1 Woche
0—1 Jahr	197	83 42,1 %	46 23,3 %	34 17,2 %	26 15,2 %	4
		65,4 %				
1 Jahr	104	29 27,9 %	19 18,2 %	19	27	9
		46 %				
2—5 Jahre	77	26 33,7 %	14 18,3 %	10	20	4
		52 %				
Über 5 Jahre	5	3	—	—	2	—
Total	383	141	79	63	75	17

Selbstverständlich ist mir wohl bewusst, dass sich aus einem derartigen einfachen Journalmaterial nicht ohne weiteres ein zuverlässiger und zutreffender Eindruck davon gewinnen lässt, wann das betreffende Kind krank geworden ist, evt. wann die *Bronchopneumonie* eingesetzt hat. Ohnehin hatten ja viele dieser Kinder eine gewöhnliche Erkältung, et-

was Husten, vielleicht leichtes Fieber, ehe die Bronchopneumonie plötzlich mit hohem Fieber, erheblicher Entkräftung, Atemnot, stärkerem Husten und vielleicht Erbrechen, dünnem Stuhl und evt. Krämpfen plötzlich einsetzt. Wenn die Anamnese plötzlich krank oder erhebliche Verschlimmerung des Zustandes heute, heute Nacht oder gestern angibt, habe ich mit 1 Krankentag zu Hause gerechnet; wenn seit der gestrigen oder vorgestrigen Nacht ein Einsetzen der Krankheit oder eine Verschlimmerung des Zustandes aufgegeben ist, habe ich mit 2 Krankentagen zu Hause gerechnet u.s.w.

Betrachten wir erst die jüngsten, 0—1jährigen Kinder, wird aus der Tabelle I ersichtlich sein, das *gut 65 % bereits innerhalb 48 Stunden seit dem akuten Einsetzen der Bronchopneumonie auf die Klinik gebracht wurden*. Somit sind nur 35 % später eingebracht worden, und nur 15,2 % am 4. Krankentag oder später.

Die grosse Mehrheit dieser Kinder sind somit allem Anschein nach rechtzeitig ins Krankenhaus gebracht worden, und diese beschleunigte Einbringung gibt uns gleichzeitig eine Vorstellung davon, wie heftig und allarmierend die Bronchopneumonie auf ihrer Anfangsstufe bei diesen kleinen Kindern auftreten muss. Schliesslich geht hieraus deutlich hervor, dass die praktizierenden Kopenhagener-Ärzte im grossen ganzen wegen einer zu späten Einbringung der kleinsten Kinder mit Bronchopneumonie kein Vorwurf treffen kann.

Ein einigermassen ähnliches Verhältnis macht sich bei den älteren Altersgruppen geltend. Jedoch begegnen uns hier nicht wenige spätere Einbringungen, was eben die bekannte Erscheinung bewährt, dass die Bronchopneumonien bei Kindern über das erste Jahr sich oft etwas mehr hinschleppend und weniger akut und heftig einsetzend gestalten, so dass dem Arzt bessere Gelegenheit zum expectieren geboten wird, falls denn sofort am Anfang der Krankheit überhaupt ein Arzt herbeigerufen wird.

In der *Tabelle II* ist die Sterblichkeit der 383 kleinen Patienten in der Weise verzeichnet, dass für jede der ver-

schiedenen Altersgruppen der Zeitpunkt für den Eintritt des Todes während des Klinikaufenthaltes angegeben wird.

Tabelle II.
Verstorbene.

Alter	Im Ganzen	Innerhalb 6 Stunden	Innerhalb 24 Stunden	Innerhalb 48 Stunden	1 Woche	Später	Am 1. Kranktag eingebracht
0—1	74 37,5 %	14 32 moribunde 43,2 %	18	10 25,4 %	14	18	45=60,8 % 54,2 % 22,8 %
1	21 20,2 %	5 8 moribunde	3	2 13,5 %	3	8	8 27,6 %
2—5	1 1,3 %					1	1
Über 5	0						
Total	96 25 %	19 40 moribunde	21	12 14,6 %	17	27	54 56,2 %

Vorerst zeigt uns die Tabelle die grosse Sterblichkeit der jüngsten Kinder, indem diese Sterblichkeit, ohne Ausschaltung der moribunden, 37,5 % ausmacht. Bei Ausschaltung der moribund eingebrachten, d.h. derjenigen Patienten, die innerhalb 24 Stunden nach Einbringung in die Klinik sterben, ergibt sich für unsere mit Bronchopneumonie eingebrachten 0—1 jährigen Kinder eine Letalität von 25,4 %. Für die 1jährigen Kinder ergibt sich eine Sterblichkeit von 20,2 %, bei Ausschaltung der moribunden 13,5 % — und schliesslich bei den älteren, 2—5-jährigen Kindern, eine Letalität von 1,3 %; das einzige bei uns innerhalb dieser letzteren Altersgruppe gestorbene Kind

hatte indessen als sehr komplizierenden Faktor einen angeborenen Defect. septi atriorum.

Innerhalb unseres Materials beträgt die gesamte Letalität 25 %, bei Ausschaltung der 40 moribunden stellt sich die Letalität auf 14,6 %.

Mit welcher Berechtigung aber schalten wir die moribunden Kinder aus, wenn wir für Bronchopneumonie in unseren Kinderkrankenhäusern ein den Tatsachen entsprechendes Letalitätsprozent zu ermitteln wünschen?

Wir müssen ja bedenken, dass wir hier einer oft heftig und akut einsetzenden Krankheit gegenüberstehen, und dass hier von Patienten die Rede ist, auf deren möglichst eilige Einbringung ins Krankenhaus bestanden wird, und die, wie aus unserm Material ersichtlich, was die jüngsten Kinder betrifft, in 65 % der Fälle tatsächlich so schleunig wie im praktischen Leben überhaupt möglich eingebracht werden.

Müssen denn die Krankenhäuser nicht eher die Konsequenzen hieraus auf sich nehmen und erklären, dass die Krankenhäuser auch was die Statistik betrifft die Verantwortung für sämtliche diese kleinen Patienten sofort von dem Augenblick an übernehmen, wo das betreffende Kind ihre Schwelle überschreitet. Auf einer solchen Grundlage ergibt sich für die auf die Klinik von Frau Hermansen mit Bronchopneumonie eingebrachten 0—1jährigen Kinder ein Letalitätsprozent von 37,5.

Das Gesundheitsamt Dänemarks rechnet für diese Altersgruppe mit einem Letalitätsprozent von 34—35 — dass sich das Letalitätsprozent bei uns auf 37,5 stellt, ist nicht so auffällig, da ja eben ein Kinderkrankenhaus so viele der aller kränksten Kinder aufnimmt.

In der Tabelle II habe ich eine Rubrik für diejenigen Patienten reserviert, die zwar am 1. Krankentag eingebracht werden, aber während des Klinikaufenthaltes entweder schnell — d.h. also moribund eingelegt — oder später ihrer Bronchopneumonie unterliegen.

Es handelt sich für die 0—1jährige Altersgruppe um 45 Kinder, d.h. 60,8 % sämtlicher innerhalb dieser Altersgruppe

verstorbenen. Dies heisst ferner 22,8 % sämtlicher 197 Fälle, und 54,2 % der an ihren 1. Krankentag eingebrachten 83 Kinder.

Es scheint mir bemerkenswert, dass, wie aus diesem letztgenannten Prozentsatz hervorgeht, über 50 % der am 1. Krankentag eingebrachten Kinder sterben.

Selbstverständlich sagt uns dies, dass wir hier einer sehr schweren Infektion gegenüberstehen, und dass die Kinder so frühzeitig eingebracht wurden, eben weil sie so alarmierend plötzlich und heftig von der Krankheit befallen wurden.

Sagt uns aber diese hohe Zahl hierüber hinaus nicht noch weiteres?

Viele der 197 eingebrachten Kleinkinder hatten auf der Anfangsstufe der Krankheit ebenso heftige Symptome aufgewiesen und haben dennoch ihre Krankheit durchgemacht; viele wurden sogar erst späterhin in die Klinik gebracht, indem eben am 1. Krankentag nur 42 % der aufgenommenen 0—1jährigen Kinder eingebracht wurden.

Sagt uns nicht dieses hohe Letalitätsprozent gleichzeitig, dass mit der gar zu eiligen Einbringung ins Krankenhaus ein gewisses Gefahrmoment verbunden ist? Die Einbringung ins Krankenhaus verursacht unvermeidlich eine gewisse Unruhe für das Kind, welches ferner plötzlichen Temperaturschwankungen und Zugluft ausgesetzt wird; zum Schutze während des Transportes werden die Kinder deshalb oft dicht in Teppichen eingehüllt, die oft sowohl Mund als Nase decken, so dass die Respirationstätigkeit dieser Kinder in aller höchstem Grade kompromittiert wird und zwar zu einem Zeitpunkt, wo angenommen werden darf, dass das Entzündungsödem in den Lungen kulminiert. Kein Wunder, dass die Krankenhäuser diese Kinder in einem äusserst kühlen Zustand, cyanotisch und nach Luft schnappend sehr häufig in Empfang nehmen müssen!

Und dennoch sterben diese frühzeitig eingebrachten Kinder garnicht alle in der Klinik im Laufe der ersten Stunden oder Tage. Dies geht auch aus der Tabelle II hervor, welche uns zeigt, dass 43,2 % der Verstorbenen im sogenannten moribunden Zustande eingebracht werden, während 60,8 % der Ver-

storbenen an ihrem 1. Krankentag eingebracht wurden. Diese 60,8 % verteilen sich gleichmässig auf die verschiedenen Rubrike der Tabelle II — so sind 6 dieser Kinder *nach* dem erstwöchentlichen Aufenthalt in der Klinik gestorben. Noch handelt es sich hier um die meist elenden Kinder oder um Kinder mit sonstigen einen tödlichen Ausgang beschleunigenden Leiden. Nur 2 hatten ein derartiges schweres Nebenleiden, indem die Sektion des Einen einen Status thymico-lymfaticus, die Sektion des Anderen einen angeborenen Herzfehler aufdeckte.

Selbst aber, falls man der frühzeitigen Einbringung evt. dem Transporte keine ausschlaggebende schädliche Beeinflussung dieser schwer kranken Kinder beimessen darf, *zeigt immerhin die hohe Zahl dieser Sterbefälle, dass 60,8 % vom Anfang an von einer derartig heftigen Infektion befallen waren, dass sie der betreffende Arzt sofort vom 1. Krankentage an nicht zu Hause bleiben lassen durfte.*

Vielleicht ist die Infektion in diesen Fällen eine derart schwere gewesen, dass es gleichgültig war, ob die kleinen Patienten ins Krankenhaus gebracht wurden, oder ob sie zu Hause geblieben wären.

Jedenfalls bleiben die Ärzte jeglicher Beschuldigung einer zu späten Einbringung dieser 60,8 % der verstorbenen enthoben.

Aber ausser diesen eingebrachten Bronchopneumoniefällen giebt es auch eine grosse Gruppe innerhalb der Klinik selbst entstandener Bronchopneumoniefälle.

Die *Tabelle III* zeigt uns diese Fälle nach Altersverzeichniss.

Die 17 terminalen Fälle rechnen wir im nachstehenden nicht mit. Diese terminalen Fälle sind bei ganz kleinen von 1 Tag bis 4 Monate alten Kindern eingetreten, welche Kinder im voraus im allerhöchsten Grade entweder wegen frühzeitiger Geburt, Debilitas cong., angeborener Herzfehler oder angeborener Syphilis abgeschwächt waren.

Somit stellt sich heraus, dass in der Klinik während des Zeitraumes $\frac{1}{1}$ 26— $\frac{31}{10}$ 31 im Ganzen 70 Fälle von Broncho-

pneumonie mit einer Letalität von 48,5 % entstanden sind. Demgegenüber stehen die eingebrachten Fälle mit einer Letalität von 25 %, mit Abzug der moribund eingebrachten sogar mit nur einer Sterblichkeit von 14,6 %.

Tabelle III.

Nosokomiale Bronchopneumoniefälle.

Alter	Im Ganzen	Hieraus bei mehr abgeschwächten	Verstorbene			Terminale Fälle
			im Ganzen	innerh. 48 St.	innerh. 4 Tage	
0—1	49	17	26 53 %	8 30,7 %	4	17
1	13	3	5			
2—5	8	2	3			
> 5	0					
Total	70	22	34 48,5 %	8	4	17

Somit finden wir für diese nosokomialen Bronchopneumoniefälle ein sehr hohes Letalitätsprozent, u. z. für die 0—1-jährigen Kinder 53; bei 30,7 % der innerhalb dieser Altersgruppe verstorbenen ist mors innerhalb der ersten 48 Stunden eingetreten.

Diese Letalität von 53 % entspricht ziemlich genau derjenigen Letalität, die uns für die am ersten Tag innerhalb derselben Altersgruppe eingebrachten Kinder begegnet (54,2 %).

Dies mag vielleicht auf einen Zufall beruhen — immerhin vermag man sich nicht des Gedankens zu entledigen, ob nicht etwa für diese beiden Kindergruppen ein oder mehrere gemeinsame schädliche Momente nachweisbar sein sollten.

Ein Moment ist jedenfalls für die beiden Gruppen oft gemeinsam: beide Kinderkategorien sind sofort am Anfang der Krankheit, d. h. während die Intoxication in Entwicklung begriffen ist, unter mehreren oft stark katarrhalischen Kindern

unterbracht worden. *Sie sind somit einem Gemisch von mehr oder weniger virulenten Infektionsstoff vielerlei Arten und Typen ausgesetzt*, — einem vielfältigen Infektionsstoff, gegen welchen der zarte Organismus noch nicht, sondern erst in einem späteren Alter Antistoffe und Widerstandskraft besitzen wird.

Aus den 70 nosokomialen Bronchopneumoniefällen betreffen 22 Fälle ziemlich mitgenommene und abgeschwächte Kinder mit schwerer Rachitis, langdauernder Dyspepsie o. ähnl., ohne dass man jedoch diese 22 Fälle als terminale Bronchopneumonien bezeichnen darf; mehrere dieser abgeschwächten Kinder haben sogar ihre nosokomiale Bronchopneumonie durchgemacht.

In der *Tabelle IV* vergleiche ich die Sterblichkeit innerhalb unseres Materials aus der kommunalen Kinderabteilung an Frau Hermansens Klinik mit der Sterblichkeit innerhalb FRIEDLÄNDERS Materials aus dem Kinderkrankenhaus Fuglebakken.

Tabelle IV.

Alter	Kinderkrankenhaus Fuglebakken		Die kommunale Kinder- abteilung an Frau Her- mansens Klinik	
	Fälle	verstorbene	Fälle	verstorbene
0—1	370	26,5 %	214	31,7 %
1	141	19 %	109	16 %
2—5	71	7 %	85	4,6 %
> 5	8	0 %	5	0 %
Im Ganzen	590	22 %	413	21,8 %
Im Ganzen + moribunde		29,7 %		28,7 %

Ein Vergleich der Bronchopneumonie-Letalität dieser beiden kommunalen Kinderabteilungen hat Interesse, weil das Patientmaterial dieser beiden Abteilungen derselben Bevölkerungsschicht u. z. am häufigsten den ärmsten und elendsten Heimen in Kopenhagen entstammt.

Um unser Material mit FRIEDLÄNDERS vergleichen zu können müssen wir für diesen Vergleich benutzen: die eingebrachten Bronchopneumoniefälle \div die moribund eingebrachten + die nosokomialen Fälle.

Die Zahlen aus den beiden Abteilungen stimmen im grossen ganzen recht gut überein. Dass wir an Frau Hermansens Klinik anscheinend eine etwas höhere Letalität bei den 0—1-jährigen Kindern antreffen, mag teilweise darauf zurückzuführen sein, dass wir vielleicht Fälle mitgenommen haben, die innerhalb eines anderen Materials als terminale Bronchopneumonien ausgeschaltet worden wären.

Mit Bezug auf die im moribunden Zustande eingebrachten betragen diese innerhalb FRIEDLÄNDERS Material (684 \div 29 terminale Fälle) 9,9 % — innerhalb unseres gesammten Materials (die 70 nosokomialen Fälle mitgerechnet) betragen die moribunden 8,8 %.

FRIEDLÄNDER findet es merkwürdig, dass die Anzahl der moribund eingelegten Fälle während der letzteren Jahre im starken Steigen begriffen ist. Nach den vorstehenden Ausführungen kann uns aber diese Erscheinung nicht befremden:

Unter den Kopenhagener Ärzten ist es immer mehr üblich, ihre Bronchopneumoniefälle bei den kleinen Kindern der Unterklasse ins Krankenhaus zu bringen. Und die Kinder sterben alsdann häufig bald nach der Einbringung ins Krankenhaus, weil die Krankheit sich sofort vom ersten Tage an als ein sehr schweres Leiden gestaltet hat.

Vielleicht hätten diese Kinder nicht eingebracht werden müssen, indem möglicherweise der Transport den Zustand dieser Kinder schädlich beeinflusst haben mag, und falls sie die ersten Tage am Krankenhaus überleben, mag eine Unterbringung dieser Kinder unter Kindern mit schweren katarrhalischen Leiden vielleicht die eingebrachten Bronchopneumonien nachteilig beeinflussen.

Diese Untersuchungen über die Bronchopneumonie-Letalität deuten somit daraufhin, dass für die beanspruchte möglichst eilige Einbringung ins Krankenhaus der kleinen Kinder

aus den ärmsten und elendsten Heimen meistens weder ärztliche Gründe noch Rücksichte auf die ärztliche Behandlung an sich vorgebracht werden können, *sondern dass dieses Verfahren vorwiegend als soziale Massregel aufrechterhalten werden muss um diese kleinen Armen einem Heime zu entreissen, in welcher jegliche Pflege und Wartung ausgeschlossen sein würde.*

Über Keuchhusten.¹

Beitrag zu seiner Epidemiologie, Symptomatologie und
Therapie. Keuchhusten und Tuberkulose.

Von

ALFRED SUNDAL.

Keuchhusten ist vielleicht die lästigste aller Kinderkrankheiten, jedenfalls in den schwereren, wochenlang sich hinziehenden Formen mit hartnäckigen Anfällen, die oft mit Erbrechen verbunden sind, was den Allgemeinzustand des Kindes rasch herabsetzt, eine schwere Belastungsprobe sowohl für das Kind selbst als auch für die Familie. Auch ist Keuchhusten keineswegs eine ungefährliche Krankheit. In den letzteren Jahren hatte er allerdings einen milden Verlauf. Jedenfalls ist es viele Jahre her, dass so viele Keuchhustenpatienten das Epidemiekrankenhaus in Oslo aufsuchten wie in diesem Winter. Keuchhustenfälle bleiben zwar meistens in häuslicher Behandlung, nur in Fällen, wo Komplikationen vorliegen, oder wo die häuslichen Verhältnisse schwierig sind, kommt ein an Keuchhusten erkranktes Kind in Spitalspflege.

Aber auch in unserer Zeit ist Keuchhusten nicht ungefährlich. In den von der hygienischen Abteilung des Sekretariats des Völkerbundes (1) publizierten monatlichen Berichten ist in einer der letzten Nummern eine Übersicht über die

¹ Vortrag gehalten in der Norwegischen Pädiatrischen Gesellschaft am 24. September 1931.

Sterblichkeit an Pertussis, Diphtherie, Morbilli und Scarlatina in den Jahren 1923—1929 mitgeteilt. Aus dieser geht hervor, dass die Sterblichkeit an Keuchhusten zwischen einem Jahr und dem andern stark variiert. In Deutschland, England und Wales sowie in Dänemark hat er die grösste Sterblichkeit unter den vier obenerwähnten Kinderkrankheiten aufzuweisen. In gewissen Jahren belief sich die Sterblichkeit an Keuchhusten auf nicht weniger als 20 Todesfälle per 100,000 Einwohner. In Norwegen hat er im letzten Dezennium jedes Jahr zwischen 130 und 300 Opfer gefordert (ca. 5—10 Todesfälle per 100,000 Einwohner), und in den Jahren 1923, 1925, 1926, 1927 und 1928 kamen im ganzen Reiche mehr Todesfälle an Keuchhusten vor, als an Masern, Diphtherie und Scharlach zusammen. (Die offizielle Statistik Norwegens Gesundheitszustand und Medizinalverhältnisse (2)).

Im Winter und Frühjahr 1931 wurde eine Anzahl von Keuchhustenpatienten in die Epidemieabteilung aufgenommen. In derselben Zeit zeigte sich auch eine Zunahme der angemeldeten Fälle in Oslo. Im Herbst 1930 wurden am Gesundheitsamte in Oslo wöchentlich ca. 10—15 Keuchhustenpatienten angemeldet. Um die Neujaarszeit stieg die Anzahl der Neuangemeldeten auf ca. 25—30 per Woche, und auf dieser Zahl hielt er sich bis über den Sommer 1931.

Mein Material betrifft Patienten, die von Februar bis Mai 1931 in die Epidemieabteilung des kommunalen Krankenhauses aufgenommen wurden. Die meisten Patienten wurden wegen Komplikationen aufgenommen, nachdem die Krankheit schon eine zeitlang gedauert hatte, einige wurden aber auch in einem frühen Stadium der Krankheit von anderen Abteilungen in die Epidemieabteilung überführt.

Das Ziel dieser Arbeit war: 1) Zu untersuchen, wie lange nach Beginn der Krankheit man den spezifischen Bordet-Gengou-Bazillus nachweisen kann, mit anderen Worten, zu untersuchen, welche Dauer der Ansteckungsfähigkeit man für den Keuchhusten anzunehmen hat, 2) womöglich einen Beitrag zur Beleuchtung der ständig umstrittenen Frage zu liefern, ob Keuchhusten aktivierend auf eine vorliegende latente

Tuberkulose wirkt, 3) über die Wirkung von Ätherbehandlung und Vakzinebehandlung zu berichten.

Wie lange ist Keuchhusten ansteckend? Um diese Frage beantworten zu können, wurden von allen auf Keuchhusten verdächtigen Patienten, bei welchen diese Diagnose gestellt worden war, jede Woche Kulturen genommen. Die Diagnose Keuchhusten wurde gestellt, entweder wenn charakteristische Hustenanfälle mit Keuchen beobachtet, oder wenn Keuch-



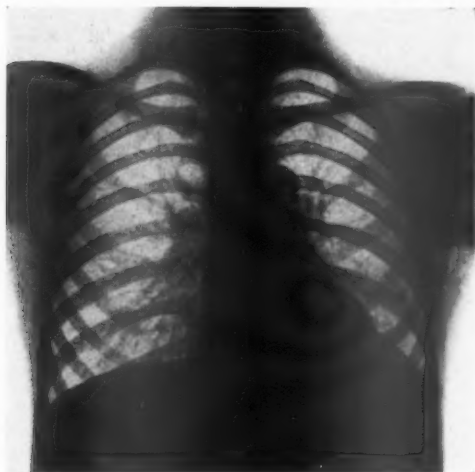
Erna W. 8 April 1931.

hustenbazillen kulturell nachgewiesen worden waren, oder wenn beides der Fall war.

Züchtung von Keuchhustenbazillen: Hierzu wurde das von Frau CHIEVITZ und MEYER (3) angegebene Verfahren angewendet: Während des Hustenanfalles wurde eine Petrischale mit Nährsubstrat (Kartoffel-Blut-Agar) ca. 10 cm vor den Mund des Kindes gehalten. Die durch Tropfeninfektion infizierte Schale wurde für 2—4 Tage in den Thermostat gestellt. Meistens haben wir bei jedem Kinde Doppelproben genommen, da es ab und zu gelang, in der einen Schale Keuchhustenkolonien zu finden, in der anderen aber nicht. Bei Entnahme

dieser Proben muss man darauf achten, dass das Kind stark auf die Schale hustet. Mitunter kann es nämlich vorkommen, dass das Kind gerade aufhört zu husten, wenn die Schale hingehalten wird. In diesen Fällen muss man einen neuen Hustenanfall abwarten und das Kind nochmals auf dieselbe Schale husten lassen.

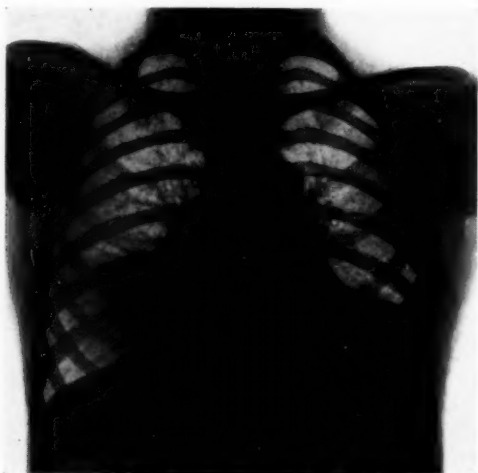
Untersucht man die infizierte Blut-Kartoffel-Agar-Schale, so wird man nach 12—24 stündigem Verbleiben der Schale



18 April 1931.

im Thermostat Kolonien von gewöhnlichen Mikroben verstreut finden, Keuchhustenkolonien sieht man dagegen frühestens nach 2 Tagen. In den positiven Fällen liegen Keuchhustenkolonien zwischen einer Reihe anderer Kolonien — ab und zu nur eine einzelne Kolonie, im katarrhalischen Stadium sieht man aber nicht selten Massen von Kolonien. Nach 2—4 Tagen haben sie das Aussehen feiner, runder, halbkugelförmige Erhebungen von graulicher Farbe und — bei auffallendem Licht — metallisch leuchtendem Glanz. Sie sind ziemlich treffend mit feinen Quecksilbertropfen verglichen worden. Bei durchfallendem Licht sieht man, wenn das Substrat dünn

ist, eine feine hämolytische Zone um die Kolonie. Die Kolonien sind sehr charakteristisch, so typisch, dass Frau CHIEVITZ und MEYER sagen: »Wir finden die Kolonien so charakteristisch, dass wir imstande zu sein glauben, den Bazillus am Aussehen der Kolonie zu erkennen.« Bis zum 4. Tage nimmt die Kolonie meist an Grösse zu. Versucht man, mit einer Platinöse etwas von ihr zu entnehmen, so geht sie leicht als ganzes mit.



27 April 1931.

Da mikroskopische Bild der Präparate von einer solchen Kolonie zeigt kleine kurze Stäbchen — ab und zu fast wie Kokken (kokkoide Stäbchen) —, die gramnegativ sind. Bei Färbung mit Toluidinblau kann man mitunter stärkere Polfärbung sehen.

In CHIEVITZ und MEYERs vor ca. 15 Jahren ausgeführten Keuchhustenuntersuchungen (3) wurden Studien über Züchtung der spezifischen Bazillen aus dem Auswurf kranker Kinder vorgenommen. Das Material umfasst 156 Patienten mit Keuchhusten. Die Bazillen wurden aus dem Expektorat gezüchtet, indem man die Gelegenheit abpasste, während eines Keuch-

hustenanfalles die Zunge mit einem Spatel hinunterzupressen und auf diesem den kleinen Klumpen von dem Expektorat aufzufangen, mit dem der Anfall endigte. Das Resultat dieser Untersuchung war:

							Unter- suchten
Nach 1—2 wöchigem Husten fanden sich Bazillen bei	24	von	27				
» 2—3	»	»	»	»	»	»	33
» 3—4	»	»	»	»	»	»	27
» 4—5	»	»	»	»	»	»	27
» 5—6	»	»	»	»	»	»	12
Später	»	»	»	»	»	»	30

CHIEVITZ und MEYER ziehen folgende Schlüsse. Der Nachweis der Keuchhustenbazillen gelang: Bei Patienten, die 1—2 Wochen gehustet, d. h. die ca. 1 Woche lang charakteristische Hustenanfälle gehabt hatten, so gut wie immer; bei Patienten, die ca. 2 Wochen lang konvulsiv gehustet hatten, in $\frac{2}{3}$ der Fälle; bei Patienten, die sich in der 3. Woche des konvulsiven Stadiums befanden, in $\frac{1}{3}$ der Fälle. Nach der 5. Woche fanden die Verfasser bei ihrer Untersuchung nur eine einzige Kolonie in der Kultur von einem Patienten am 40. Krankheitstage.

Später untersuchte MEYER 32 Pat. im katarrhalischen Stadium, indem er Kinder auf das Nährsubstrat husten liess. Bei 27 von ihnen fand er Keuchhustenbazillen.

Aus diesen Untersuchungen ziehen CHIEVITZ und MEYER den Schluss, dass *Keuchhusten in der Regel nicht länger als 4—5 Wochen ansteckend ist*. Dies hat sich in der Praxis als richtig erwiesen. In Amerika hat man an manchen Stellen zwangsweise Isolierung von Keuchhustenpatienten durch 4 Wochen, vom ersten Tage des Keuchens an gerechnet, eingeführt.

Bei unseren Patienten im Krankenhause Ullevaal wurden von 20 Kindern regelmässig Kulturen entnommen. Bei keinem von unseren Patienten waren länger als bis zur vierten Krankheitswoche, vom ersten Tage des Keuchens an gerechnet, Keuchhustenbazillen nachweis-

bar. Andererseits kamen Patienten, bei welchen die Krankheit schon länger gedauert hatte, mit typischen Keuchanfällen und mit Komplikationen zur Aufnahme. Bei keinem von diesen waren Keuchhustenbazillen nachweisbar, ein Resultat, das mit denjenigen von MEYER und CHIEVITZ übereinstimmt.

Symptomatologie.

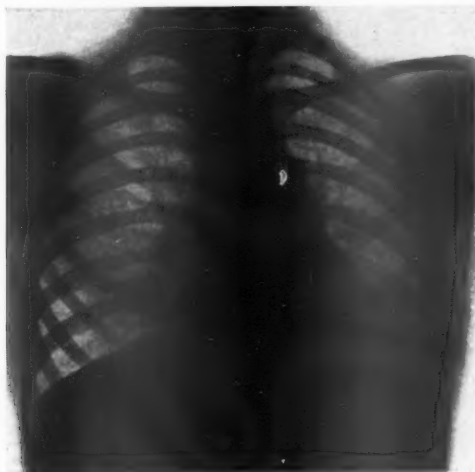
Das Blutbild: Das Blutbild bei Keuchhusten ist charakteristisch. Schon im katarrhalischen Stadium kommt eine erhöhte Anzahl weisser Blutkörperchen vor, die im konvulsiven Stadium noch wächst, um bei unkomplizierten Fällen in der 6. Krankheitswoche wieder auf normale Werte zurückzugehen. Die erhöhte Anzahl weisser Blutkörperchen beruht auf Lymphozytose — ab und zu machen die lymphozytären Zellen 85 % aus. Dieses charakteristische Bild von Leukozytose mit relativer Lymphozytose hat diagnostische Bedeutung. PHILIP LEITNER¹, der hämatologische Studien an 200 Keuchhustenpatienten ausgeführt hat, kommt zu dem Schlusse, dass die Leukozytose in den frühen Stadien durchschnittlich 20,000—35,000 beträgt. Als grösste Werte fand LEITNER 60—84,000 bei unkomplizierten Fällen; nach 6—8 Wochen konstatierte er normale Werte. Bei Komplikationen steigt die Leukozytose weiter; es ist ein schlechtes prognostisches Zeichen, wenn dies nicht geschieht. LEITNER gibt das Mengenverhältnis zwischen Polymorphnuklearen und Lymphozyten wie 1: 2 oder nur 1: 4 an. MAX FRANK² berichtet über einen Fall von Keuchhustenpneumonie, bei dem die Anzahl der weissen Blutkörperchen zwischen 91,000 und 192,000 variierte, davon ca. 55 % Leukozyten.

SIEGFRIED HILLENBERG (4) untersuchte 10 Patienten mit Keuchhusten und 10 Patienten mit spastischem Husten (infolge von Rhino-Pharyngeo-Tracheobronchitis). Bei Pertussis-

¹ zit. nach Ref. im Am. Journ. of Dis. of Children. Vol. 38, 1929, S. 1301.

² zit. nach Ref. im Am. Journ. of Dis. of Children. Vol. 38, 1929, S. 1084.

patienten betrug die Zahl der weissen Blutkörperchen durchschnittlich 33,000, bei Patienten mit spastischem Husten durchschnittlich 14,000. Zwischen dem Durchschnittswerte der Prozentzahlen der Polynuklearen und dem der Lymphozyten zeigte sich ein geringer Unterschied, die Lymphozytenzahl betrug nämlich in beiden Gruppen ca. 70 %. Zieht man aber nur die absoluten Zahlen in Betracht, so findet man die Lymphozytose bei Keuchhustenpatienten bedeutend.



4 Mai 1931.

Bei einem Teil unserer Keuchhustenpatienten wurde das Blutbild untersucht (Tabelle 1).

Nur ein Patient wurde in der ersten Krankheitswoche untersucht; bei diesem fanden sich 22,400 weisse Blutkörperchen, davon 85,5 % Lymphozyten. Bei den anderen Patienten, die sich zwischen der 3. und 12. Krankheitswoche befanden, variierte die Anzahl der weissen Blutkörperchen zwischen 7,400 und 22,200, und die Lymphozytose schwankte zwischen 47,5 und 72,5 %.

Senkungsreaktion bei 5 komplikationsfreien Fällen zwischen der 3. und 5. Krankheitswoche ergab Werte zwischen 5 und 10 mm nach 1 Stunde.

Tabelle 1.

	Alter Jahre, Mon.)	Krankheits- woche (nach d. ersten Keuchen)	Komplikation	Anzahl d. Blut- weisens	Eosinophile	Basophile	Myelozyten	Junkern.	Stäbchen- kern.	Segmentkern.	Lymphozyten	Monozyten	Plasmazellen	Status bei der Blutunter- suchung
Randi H.	2 ^o	5.	0	11,200	2	1	0	0	5	40,5	47,5	3	1	Keucht ziemlich viel; Lun- gen o. B.
Evelyn E.	4 ⁸	8.	Bronchitis	20,000	0,5	0	0,5	0	4,5	34	59	1,5	0	Keucht stark; diffuse Bron- chitis.
Rolf B.	3 ³	12.	0	19,800	12	0	0	1	3	24	58	2	0	Keucht ab und zu. Pulm. o. B.
Dagny A.	4 ⁸	9.	0	10,000	2	0,5	0	0,5	2	37,5	50	7,5	0	Keucht nicht mehr. Pulm. o. B.
Arne K.	4 ^o	5.	0	12,200	0,5	0,5	0	0	1	34,5	57	6	0	Keucht stark. Pulm. o. B.
Bjorn L.	7 ^o	5.	0	7,400	4	0	0	0	0	30	61	4	1	Keucht ab und zu. Pulm. o. B.
		3.	Bronchitis, Tbc. pulm. invet.	18,400	0,5	0,5	0	0	8,5	16,5	72,5	1,5	0	
Odd H.	1 ⁷	1.	0	22,400	0,5	0	0	0	2,5	7	85,5	4,5	0	Starker Husten. Hat eben begonnen zu keuchen.
Rigmor, K.	2 ⁸	5.	0	22,200	2	0	0	0	0	20	72	5	1	Keucht stark.
		3.	Broncho- pneumonie	29,400	0	1	0	1,5	10	53	32	2	0,5	

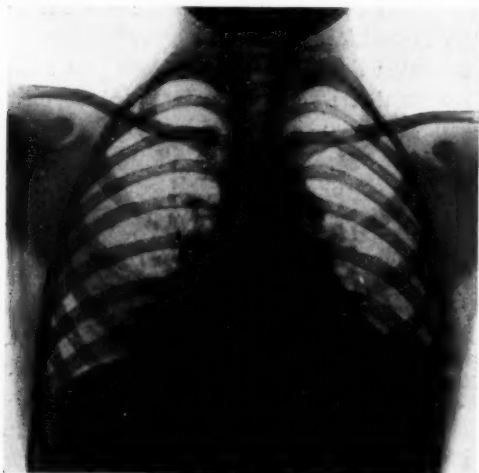
Der Lungenbefund: In den schwereren Keuchhustenfällen zeigen sich in einem frühen Krankheitsstadium Veränderungen in der Lunge. FRIEDRICH FEYTER¹, der die pathologische Anatomie der Lungen in 225 Keuchhustenfällen, die zur Sektion kamen, studierte, fand frühzeitig Veränderungen in den Bronchien; mukopurulente Bronchitis und Bronchiolitis sowie starke Peribronchitis und Peribronchiolitis. Bronchiektasie war ein allgemeiner Befund. Die Peribronchitis erklärt die langwierigen Fälle und die Exazerbationen von Keuchhusten. Aus Bronchiolitis und Peribronchiolitis entsteht hier dann eine interstitielle Pneumonie, die sich zu kleinen, nodulären, peribronchialen Pneumonieherden entwickelt.

In seinem grossen Werke über Keuchhusten erwähnt POSPISCHILL (5), der physikalische Befunde bei Patienten mit Keuchhusten sei so charakteristisch, dass er die Diagnose Keuchhusten ungefähr ebenso oft nach dem physikalischen Lungenbefunde als nach dem Keuchen stellt. Der eigentümliche Befund bestehe in konsonierendem Rasseln in den unteren Partien der Lunge, besonders in der rechten Axillargegend, und das pathologisch-anatomische Substrat sei Bronchitis und Peribronchitis. Bei unseren 24 Patienten wurde den Lungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Trotz regelmässiger physikalischer Untersuchungen konnten wir bei keinem von unseren Patienten diese spezifischen physikalischen Befunde nachweisen. Wir fanden auch keine Infiltrate in den Lungen, die wir mit einiger Berechtigung hätten »Keuchhusteninfiltrate« nennen können, trotzdem Röntgenaufnahmen von allen unseren Patienten bei der Aufnahme, und später von neuem gemacht wurden, sobald die physikalischen Befunde nur im geringsten suspekt waren. In denjenigen Fällen, wo wir zum ersten Male bei der physikalischen oder bei der Röntgenuntersuchung Infiltrationen fanden, wurde der Patient in 8tägigen Zwischenräumen röntgenphotographiert. Dass bei unseren Patienten keine ausgesprochenen spezifischen Keuchhusteninfiltrate vorlagen, wird auch dadurch bestätigt, dass

¹ Zit. nach einem Referat im American Journal of Diseases of Children, Vol. 36, 1928, S. 590.

keiner von ihnen ein deutliches Rezidiv der Krankheit mit neuerlichem Befund von Keuchhustenbazillen bekam.

Keuchhusten und Tuberkulose: Von altersher galt als Dogma, dass Keuchhusten eine vorhandene, latente Tuberkulose aktiviere — entweder so, dass er diese direkt aktiviert, oder dadurch, dass er das Individuum während des Krankheitsverlaufes für die Infektion mit dem tuberkulösen Virus leichter empfänglich macht. Bezüglich dieses Verhaltens wurden Aus-



11 Mai 1931.

drücke gebraucht wie: »Der Keuchhusten ist der Vorposten der Phthise« (WILLES 1682— zit. nach NOBÉCOURT (6)), und die »Lungentuberkulose ist die wichtigste Nachkrankheit des Keuchhustens« (STRÜMPPELL 1883— zit. nach GOEBEL (7)). In der letzteren Zeit hat man viel von diesen Behauptungen fallen lassen. Im Jahre 1903 teilt O. HEUBNER (8) die Resultate aus seiner Praxis als Distriktarzt mit: Von 187 Keuchhustenfällen starben 22, davon 8 an Tuberkulose. Die Todesfälle an Tuberkulose trafen hauptsächlich zwischen der 6. und 9. Woche nach Beginn des Keuchhustens ein. HEUBNER findet, dass diese persönliche Erfahrung gut mit der allgemeinen Annahme

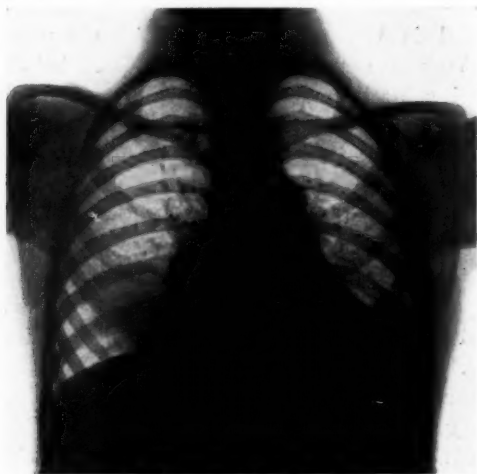
übereinstimmt, dass Keuchhusten eine wichtige Ursache für die Entstehung oder wenigstens Verschlechterung einer Bronchialdrüsen- oder Lungentuberkulose ist. In seinem eigenen Material findet NOBÉCOURT 4,5 %, die an Tuberkulose starben und fügt hinzu: »Ohne zuviel Gewicht auf Zahlen legen zu wollen, scheint es sicher zu sein, dass sich eine Tuberkulose ziemlich oft nach einem Keuchhusten entwickelt.«

Im Jahre 1921 erschien POSPISCHILLS grosse Monographie »Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis« (5). POSPISCHILL gründet seine Erfahrungen auf das Studium an einer Spitalsklientel in Wien von ca. 25,000 Keuchhustenpatienten. Was das Verhalten zur Tuberkulose betrifft, hebt P. hervor, er habe bei zahlreichen Sektionen nicht gefunden, dass eine bestehende Tuberkulose durch Keuchhusten gefördert worden sei. POSPISCHILL fand indes nicht viele Anhänger. Im Jahre 1921 berichtet REICHE (zit. nach GOEBEL) über das Resultat von 66 Autopsien von Keuchhustenpatienten; 30 davon waren Säuglinge, die anderen Kinder im Alter bis zu 6 Jahren. Bei diesen Patienten war vor Ausbruch des Keuchhustens nichts über eine tuberkulöse Erkrankung bekannt gewesen. REICHE fand bei 16 eine frische Tuberkulose, bei 4 von diesen Miliartuberkulose. BRUMMER (nach GOEBEL) findet (im Jahre 1925) gleichfalls an Obduktionsmaterial unter 65 Sektionen von Keuchhustenpatienten 8 Fälle von Tuberkulose. GOEBEL zieht aus seinen Sammeluntersuchungen folgenden Schluss: Der Keuchhusten vermag offenbar eine vorhandene Tuberkulose in ungünstiger Richtung zu beeinflussen, meistens hat er aber diese Wirkung nicht. Sicher steht er in dieser Beziehung beträchtlich hinter den Masern zurück.

Über die Neigung des Keuchhustens, die Allergie zu verringern, findet sich in der Literatur folgendes: POPPER (nach GOEBEL) fand (1914) bei einem 6jährigen Knaben, der früher an Phlyktänen gelitten hatte, dass die PIRQUET'sche Kutanreaktion in den ersten 5 Wochen des Keuchhustens negativ war und in der 6. Woche positiv wurde. v. PIRQUET ist der Ansicht, dass die Tuberkulinreaktion bei Keuchhusten selten negativ wird. GALLI (nach GOEBEL) meint, dass bei den schwe-

reren Formen von Keuchhusten häufiger Anergie nachgewiesen werden kann als bei den leichteren Formen (1923).

Man ist also allgemein der Ansicht, dass mitunter eine Herabsetzung der Allergie durch Keuchhusten vorkommt. Wenn sich eine vorhandene Tuberkulose im Verlauf eines Keuchhustens verschlechtert, so kann dies durch die herabgesetzte Allergie verursacht werden, aber auch durch andere Ursachen — am wahrscheinlichsten durch mechanische, infolge der starken Hustenanfälle.



18 Mai 1931.

Eigene Untersuchungen: Unsere Patienten wurden, wie schon erwähnt, stets bei der Aufnahme röntgenuntersucht. Wo bei der röntgenologischen Untersuchung etwas Abnormes nachzuweisen war, wo nach der Anamnese Verdacht auf tuberkulöse Infektion vorlag, oder wo die PIRQUETSche Reaktion bei der Aufnahme positiv war, wurden jede Woche Röntgenogramme aufgenommen. Ferner wurde bei allen, die bei der Aufnahme pirquetnegativ waren, neuerliche Pirquetproben gemacht, bis die Reaktion entweder positiv wurde, oder die Krankheit so lange gedauert hatte, dass man mit Sicherheit

sagen konnte, dass das Individuum nicht auf Tuberkulin reagiere.

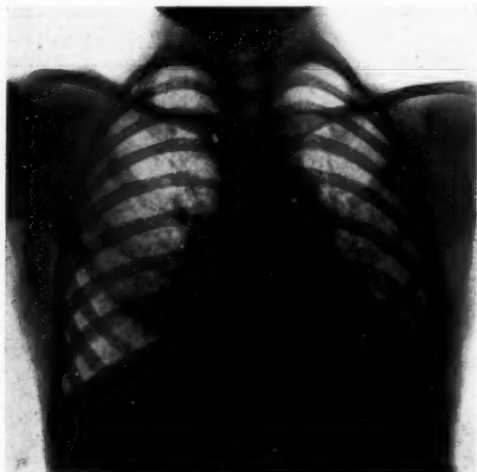
Unter unseren 24 Patienten fanden sich 6, die das eine oder andere Mal während des Krankheitsverlaufes Pirquet-positiv waren. Von diesen wurde 1 unmittelbar wieder aus dem Spital genommen. Bei den anderen 5 Patienten zeigte die Tuberkulinreaktion folgendes Verhalten:

Name	Alter	Anamnese	Krankheitswoche				
			1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche
Bjorg S.	4 ⁴	Erythema nodosum und Pleuritis vor 1 Jahre.	Pirquet —	Pirq. schw. +	Pirq. +	Pirq. +	
Bjorn L.	7 ⁶	Die Mutter hat Tbc. pulm.		Pirq. —	Nicht ausgef.	Pirq. ++	
Wally J.	12 ⁶		Pirq. —	Pirq. +	Pirq. +		
Harry J.	7 ¹¹	Der Knabe hatte bei einer an Tbc. pulm. leidenden Tante gewohnt, die vor 3 1/2 Jahren nach 20monatiger Krankheit starb.			Pirq. +		
Erna W.	6 ¹⁰	Im Alter von 4 Jahren Tbc. pulm. in e. Sanatorium behandelt).			Pirq. ++	Pirq. schw. +	Pirq. +

Also: Von 5 tuberkulös infizierten Kindern mit Keuchhusten verschwand bei 3 die PIRQUETSche Reaktion, um zwischen der 2. und 4. Krankheitswoche wieder aufzutreten. Bei einem Kinde, das in der 3. Woche mit stark positiver PIRQUETScher Reaktion aufgenommen wurde, zeigte sich ein Abschwächung der Reaktion in den beiden folgenden Wochen. Bei 4 von unseren 5 tuberkulinpositiven Patienten sieht man, wie der Keuchhusten die Allergie beeinflusst.

Diese pirquetpositiven Keuchhustenpatienten (abgesehen von Bjorg S., der neben seinem Keuchhusten ein vor Ausbruch des Keuchhustens erworbenes postpneumonisches Em-

pyem hatte) wurden alle röntgenologisch verfolgt. Bei allen fanden sich Veränderungen, die auf eine frühere Lungenaffektion deuteten, aber nur bei einem Patienten lagen Veränderungen vor, die auf eine Aktivierung im Verlaufe des Keuchhustens schliessen liessen. Bei den anderen waren in den während des Spitalsaufenthaltes aufgenommenen Serien von Lungenröntgenogrammen keine Veränderungen nachzuweisen.



27 Mai 1931.

Um zu entscheiden, ob die Allergie beispielsweise nach einer akuten Infektionskrankheit wie Masern und Keuchhusten wieder-gekehrt ist, haben wir nichts anderes zu tun, als in regelmässigen Zwischenräumen die PIRQUETSche Reaktion auszuführen. Dasselbe ist der Fall, wenn wir z. B. einen Säugling vor uns haben, von dem wir befürchten, dass er gleich nach der Geburt mit Tuberkulose infiziert wurde. Dann soll z. B. jede Woche eine PIRQUETSche Probe vorgenommen werden. Bei einem von unseren Patienten (Björg S.), der mit Keuchhusten in der ersten Krankheitswoche zur Aufnahme kam, wir die PIRQUETSche Reaktion nach 48 Stunden vollständig negativ. Nach 8 Tagen wurde sie wiederholt und fiel sicher positiv aus. Das eigentümliche war indes, dass die 8 Tage alte, früher ganz negative Reaktion gleichzeitig aufflackerte: Sie zeigte 24 und 48 Stunden nach der

zweiten Reaktion deutlich Rubor und Infiltration in den Tuberkulinimpfstellen, dagegen nicht am Platze der Kontrolle. Diese Reaktion in den 8 Tage alten Pirquetreaktionen lässt sich natürlich gut dadurch erklären, dass kleine Tuberkulinmengen in den alten Bohrdefekten zurückgeblieben waren, die genügten, Reaktion zu geben, als die Allergie zurückkehrte.

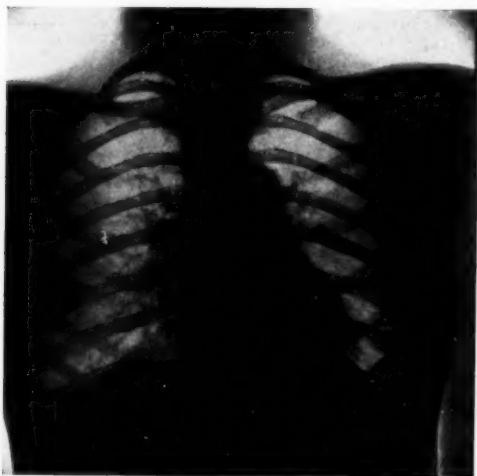
Um womöglich genauer zu entscheiden, wann die Allergie zurückkehrte, wurden später MANTOUXsche Proben ausgeführt, aber das Tuberkulin wurde statt mit Salzwasser mit einer schwer



3 Juni 1931.

resorbierbaren Flüssigkeit verdünnt; als solche wurde Paraffinum liquidum angewendet. Damit war beabsichtigt, ein Depot von Tuberkulin anzulegen, das dann an dem Tage, da die Allergie zurückkehrte, z. B. nach einer akuten Infektionskrankheit Reaktion geben, oder als genauer Indikator für die Inkubationszeit der Tuberkulose dienen konnte. Leider hatte ich keine Gelegenheit zu untersuchen, ob diese Vermutungen stichhaltig waren, da keine Kinder mit Masern oder Keuchhusten, die sich im anerkannten Stadium befanden, zur Aufnahme kamen. Wie lange sich ein solches Depot von Tuberkulin in Paraffinum liquidum hält und Reaktion zu geben vermag, kann also nicht angegeben werden. Es zeigte sich indes bei einigen wenigen Patienten, dass man bei Ausführung der gewöhnlichen MANTOUXschen Probe und einer Injektion von Tuberkulin, das in Paraffinum liquidum auf-

geschwemmt war, gleichzeitig nach 48 Stunden deutliche Reaktionen erhielt. Die Tuberkulin-Paraffinum-liquidum-Reaktion war aber etwas weniger kräftig als die gewöhnliche MANTOUX, — ein Verhalten, das auf spätere Resorption deuten kann. Ferner zeigte sich, dass ein Paraffinum-liquidum-Depot jedenfalls 14 Tage lang nach der Injektion liegen blieb. Ob dieses Depot aber nach so langer Zeit Tuberkulin enthielt oder nicht, lässt sich noch nicht sagen. Vielleicht ist auch Paraffinum liquidum nicht das Zweckmässigste, das müssen weitere Proben zeigen. Jedenfalls ist die Reaktion ebenso ungefährlich wie eine gewöhnliche Mantouxprobe,



6 Aug. 1931.

und wenn es sich zeigen sollte, dass man durch Inkorporation von Tuberkulin in einer schwer resorbierbaren Flüssigkeit ein Depot anbringen kann, dass z. B. bis zu 14 Tagen nach der Injektion zuverlässige Reaktion gibt, würden genauere Angaben über die Dauer der Anergie bei den akuten Krankheiten und die Dauer der Inkubationszeit der Tuberkulose zu erhalten sein, und die Proben würden einfacher werden.

Bei einem von unseren Patienten wurde während des Verlaufes des Keuchhustens Aktivierung einer alten Tuberkulose beobachtet. Da dieser Fall von Interesse ist, weil er deutlich einen Parallelismus zwischen herabgesetzter Allergie

und Aktivierung der inveterierten Tuberkulose zeigt, sei die Krankengeschichte mit Reproduktion der Röntgenogramme hier kurz wiedergegeben.

Erna W., (Krk. Nr. 4784/31). Geboren am 22.VI. 1924. Die Grosseltern des Kindes und eine Schwester der Mutter waren vor der Geburt Ernas an Lungentuberkulose gestorben. Die Mutter hatte im Alter von 6 Jahren Koxitis gehabt und 2 Jahre lang an der chirurgischen Abteilung in Behandlung gestanden.

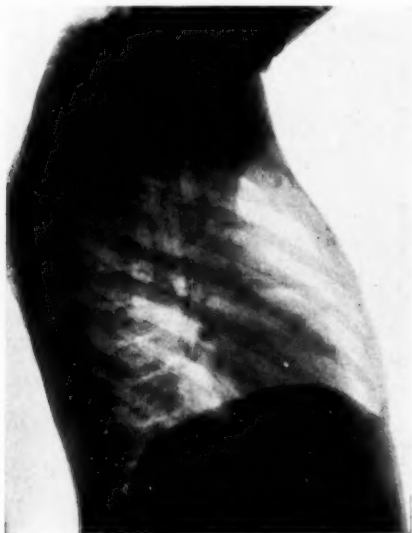


6 Aug. 1931.

Das Kind litt im Alter von 2 $\frac{1}{2}$ Jahren an Darmkatarrh. Im Alter von 4 Jahren wurde es in das Kindersanatorium Vardäsen aufgenommen. Vor der Aufnahme wohnte es in derselben Wohnung wie ein Oheim väterlicherseits, der wegen Lungentuberkulose bettlägerig war. Vom 8.VI. bis 20.XI. 1928 Behandlung im Kindersanatorium Vardäsen unter der Diagnose Bronchialdrüsentuberkulose. Über den Aufenthalt im Sanatorium berichtet Frau Dr. S. TILLISCH in einem Briefe an die Abteilung: »Bei der Aufnahme fanden sich diffuse Bronchitis über beiden Lungen, und im Interskapularraum Andeutung von bronchialem Atmen auf der r. Seite. PIRQUET + + +. Die ganze Zeit hindurch afebril. Der Appetit war sehr schlecht, und Pat. litt in der ersten Zeit an häufigem Erbrechen, später erholte sie sich etwas, zeigte bei der

Entlassung normalen physikalischen Befund, der Appetit war aber nicht gut. Röntgenologisch fand man vergrösserte Hilusdrüsen, besonders auf der linken Seite, wo eine perifokale Infiltration vorlag. Aussen unten auf der l. Seite ein ca. erbsengrosses Infiltrat.»

Ende März 1931 setzte Husten ein, der sich rasch zu typischem Keuchhusten mit starken, von Erbrechen begleiteten Hustenanfällen entwickelte. Die letzten Tage vor der Aufnahme



6 Aug. 1931.

febrile Temperatur ($38-38,5^{\circ}$) und diffuse bronchitische Geräusche über beiden hinteren Flächen nach unten. Aufnahme in die Epidemieabteilung des Krankenhauses Ullevaal. 16.IV. 31: Das Kind ist blass und mager. Während der Untersuchung Hustenanfälle mit Keuchen. Puls: 128, regelmässig. Rp. 40, Tp. $38,2^{\circ}$. Auf beiden Seiten des Halses sind erbsengrosse, nichtempfindliche Drüsen zu fühlen. Über den Rückflächen der Lungen ausgebreitete, bronchitische Geräusche, besonders L.H.U.; hier auch zahlreiche, feuchte, grobe Rasselgeräusche. Keine Dämpfung, kein Bronchialatmen. Herz und Abdomen o. B. Im Harn nichts Abnormes.

16.IV. PIRQUET ++ (10 mm). SR: 52 mm (nach 1 Stunde).
Keuchhustenbazillen + (untersucht am 18.IV.).

20.IV. PIRQUET schw. +.

25.IV. PIRQUET schw. +. Keuchhustenbazillen — (in einer Schale vom 23.IV.).

27.IV. Das Kind hustet ziemlich viel und sieht mitgenommen aus. Ausgesprochenes Bronchialatmen und Dämpfung, aber keine Nebengeräusche L.H.U.

29.IV. Tb im Expektorat —. SR: 110 mm (nach 1 Stunde).
PIRQUET +.

1.V. Die Dämpfung L.H.U. etwas aufgehellt, sonst sind die Verhältnisse über den Lungen unverändert.

13.V. Das Keuchen hat bedeutend abgenommen. Das Kind ist munterer und isst gut. Leichte Aufhellung der Dämpfung.

2.VI. SR: 49 mm (nach 1 Stunde).

8.VI. Afebril. In der letzten Zeit leichte Gewichtszunahme. Husten unbedeutend. Weder Dämpfung noch Bronchialatmen oder Nebengeräusche über den Lungen. Entlassen.

Die ersten 11 Tage nach dem Spitalsaufenthalt betrug die Temp. zwischen 38—39°, später sank sie allmählich.

Röntgenserie.

In dem sogleich nach Beginn des Keuchhustens aufgenommenen Röntgenogramm fand sich aussen unten im linken Lungenfelde ein stark gesättigter, ca. erbsengrosser Schatten, sowie ein paar gut begrenzte, gut bohnen-grosse Schattenflächen am Hilus der linken Seite. Das Bild ist wohl als eine alte Tuberkulose zu deuten, mit Kalkniederschlag im Primärherde und in den sekundär infizierten Drüsen.

In der weiteren, während des Pertussisverlaufes aufgenommenen Serie sieht man einen auf einer exsudativen Pleuritis beruhenden Schatten im unteren linken Lungenfelde. Um den Hilus der rechten Seite ein diffuser Schatten. Dieses Aufflackern begann gleichzeitig mit einem Schwächerwerden der Tuberkulinreaktion. Als die Allergie wiederkehrte und stärker wurde, begann das Exsudat abzunehmen, und der diffuse Schleier am rechten Hilus zurückzugehen. Auf den letzten Röntgenogrammen sieht man ausser dem kalkhaltigen Primärherd und den kalkhaltigen Bronchialdrüsen auch Adhärenzen im linken Sinus costodiaphragmaticus und einen lineären, der Interlobularspalte entsprechenden Schatten auf der rechten Seite.

Also: Bei einem Patienten mit einer inveterierten Tuberkulose tritt im Laufe eines Keuchhustens, der die Allergie des Individuums sichtlich herabsetzt, eine exsudative Pleuritis, sowie perihiläres Ödem und Infiltration auf. Mit dem Verschwinden des Keuchhustens gehen die aktiven Prozesse zurück.

Therapie: Hier sei nur die Wirkung der intramuskulären Ätherinjektionen erwähnt, über deren günstige Wirkung schon SCHÖNFELDER (9) berichtete. Waren die Anfälle stark, so wirkte die intramuskuläre Injektion von $1\frac{1}{4}$ cm³ Narkoseäther sehr günstig: In den folgenden 12 Stunden waren die Anfälle seltener und nicht so stark wie vorher. Bei intramuskulärer Einspritzung von Narkoseäther auf der Vorderseite des Oberschenkels sahen wir keine nachteiligen Folgen, und durchaus nicht alle von den grösseren Kindern klagten darüber, dass die Einspritzungen schmerzhaft waren. Es wurde auch empfohlen, Äther und Olivenöl zu gleichen Teilen (4 cm³ der Mischung 1-2mal täglich von 5—12 Tagen) rektal zuzuführen, diese Applikationsmethode haben wir aber nicht angewendet.

Was den Nutzen der *Vakzination* gegen Keuchhusten betrifft, so waren die Meinungen geteilt. Am Krankenhause Ullevaal hatten wir keine Gelegenheit, die Vakzination prophylaktisch zu erproben. Aber gerade als diese Untersuchungen ausgeführt waren, brach Keuchhusten im Kinderheime Trygg II (Oslo) aus: Zwei Kinder im Kinderheime begannen stark zu husten, und als man diese beiden Kinder in eine Schale mit Blut-Kartoffel-Agar hatte husten lassen, fand man nach 48 Stunden bei beiden reichliches Wachstum von Keuchhustenbazillen. Diese beiden Kinder keuchten später deutlich. Im Heime befanden sich zu dieser Zeit 32 Kinder. Aus den Gesundheitskarten ging hervor, dass 10 schon früher Keuchhusten gehabt hatten. Die anderen 22 Kinder (die beiden mit Keuchhusten mitgerechnet) wurden sogleich mit frisch zubereiteter, aus den kürzlich isolierten Keuchhustenbazillen hergestellter Vakzine geimpft. Mit 4tätigen Zwischenräume wur-

den $\frac{1}{2}$, 1, 1 cm³ Vakzine gegeben (Stärke 1,000 Mill. per 1 cm³). Die beiden Kinder wurden im Heime nicht isoliert, sondern spielten und assen zusammen mit den anderen Kindern; als die Kinder ihre letzte Vakzine-Spritze bekommen hatten, keuchten die beiden stark und erbrachen. Die 22 geimpften Kinder wurden sodann im Heime beobachtet. Bei 4 traten ca. 1—2 Wochen nach der Impfung Husten und Konjunktivitis auf, aber kein Keuchen. Es handelte sich aber deutlich um einen anfallsweise auftretenden Husten. Der Husten war in ca. 3 Wochen vorüber. Bei den anderen 16 wurde nichts Besonderes bemerkt. Dass die Vakzination in diesem Falle von Nutzen war, steht ausser Zweifel. Es wäre undenkbar, dass unter den 20 Kindern im Alter von 1 bis 10—12 Jahren, die früher sicher keinen Keuchhusten gehabt hatten, im Kinderheime aber massigen Infektionskeimen ausgesetzt gewesen waren, keine Fälle von deutlichem Keuchhusten aufgetreten wäre. Bei den 4 Kindern ist es wohl wahrscheinlich, dass ein leichter Keuchhusten vorlag.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung bestätigt die früher gemachten Erfahrungen, dass Keuchhustenbazillen nicht länger kulturell nachweisbar sind als bis zum Ende der 4. Krankheitswoche, vom 1. Tage des Keuchens an gerechnet. So wurden bei mehreren Patienten, die später als in der 5. Krankheitswoche aufgenommen worden waren, keine Keuchhustenbazillen gefunden, trotzdem oft ausgesprochenes Keuchen vorkam.

2. Ebenso wie andere Untersucher, fand Verf. während des Keuchhustens eine besonders auf erhöhter Anzahl von Lymphozyten beruhende Leukozytose.

3. Bei keinem von den Patienten konnten während des Verlaufes des Keuchhustens typische physikalische Befunde über den Lungen nachgewiesen werden.

4. Bei 3 von 5 pirquetpositiven Patienten wurde in der ersten Zeit des Keuchhustens Anergie nachgewiesen. Bei diesen 3 Patienten kehrte die Allergie zwischen der 2. und 4. Krankheitswoche zurück. Bei einem Patienten verschwand die PIRQUETSche Reaktion nicht, sie wurde aber eine zeitlang schwächer.

5. Bei einem Patienten mit inveterierter Bronchialdrüsen- und Lungentuberkulose wurde während des Keuchhustens eine deutliche Aktivierung unter gleichzeitiger Abnahme der Allergie nachgewiesen.

6. Ätherinjektionen zeigten eine gute Wirkung: Bei sonst starken Keuchhustenanfällen wurde die Anfälle schwächer und weniger häufig.

7. Prophylaktische Impfungen gegen Keuchhusten mit frisch zubereiteter Keuchhustenvakzine waren sichtlich von recht guter Wirkung.

8. Nach diesen und früher ausgeführten Untersuchungen wäre es begründet, einen Keuchhustenpatienten 1 Monat nach dem ersten Tage des Keuchens oder 6 Wochen, nachdem der Patient zu husten begonnen hatte, als nicht mehr ansteckend zu betrachten.

Literaturverzeichnis.

1. Société des Nations: Rapport Epidemiologique mensuel de la section d'hygiène du secretariat 144, Nr. 11, 1930.
2. Norges officielle statistik. Sundhetstilstanden og Medicinalforholdene. (Die offizielle Statistik Norwegens Gesundheitszustand und Medizinalverhältnisse.)
3. INGEBORG CHIEVITZ og ADOLPH MEYER: Fortsatte undersøkelser over Kighoste. (Fortgesetzte Untersuchungen über Keuchhusten.) Ugeskrift for Læger, Nr. 34, 1916.
4. SIEGFRIED HILLENBERG: Beitrag zur Keuchhustenleukozytose. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1924, S. 222.
5. D. POSPISCHILL: Über Klinik und Epidemiologie der Pertussis. Berlin 1921 (S. Karger).
6. P. NOBÉCOURT: Clinique Médicale des Enfants. Paris 1930. (Masson et Cie.)

7. F. GOEBEL (Halle): Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende Infektionen. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Bd. 36, 1929.
 8. O. HEUBNER: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Leipzig 1903. (Verlag: J. A. Barth.)
 9. T. SCHÖNFELDER: Æterinjeksjoner ved kikhoste. (Ætherinjectionen bei Keuchhusten.) Tidsskrift for den norske lægeforening 1922, Nr. 15.
-

Über das Scharlachproblem.¹

Von

Prof. Dr. G. ZUELZER, Berlin.

Altbekanntes, sowie die moderne Streptococcenfrage beim Scharlach hier zu übergehen, sei mir gestattet; ich komme vielmehr gleich auf meine eigenen Untersuchungen zu sprechen, die auf den Fleckfieberstudien basieren, die ich während des Krieges als Garnisonarzt der südrussischen Stadt Kobryn unter so ausserordentlich günstigen Umständen ausführen konnte, wie sie sich der Forschung so leicht nicht wieder bieten werden. Ich konnte alle Fleckfieberkranken beim ersten Anstieg der Temperatur in meine Lazarette aufnehmen und mit einem Stab von Assistenten die Angehörigen der Erkrankten in dauernder Beobachtung behalten. Es zeigte sich bald folgende auffallende Tatsache: zu Beginn des Fleckfiebers sind Leber und Milz maximal (die Leber etwa um das Doppelte) vergrössert und diese Vergrösserungen gehen in den 13 Fiebertagen auf die Norm zurück. Es muss also — und auch dieses konnte ich exakt verfolgen — die Vergrösserung der genannten Organe in die Inkubationszeit fallen. Aus dieser, hunderte von Malen festgestellten Beobachtung liess sich das folgende biologische Gesetz ableiten: Beim Fleckfieber siedeln sich während der Inkubationszeit die Erreger in der Leber und Milz an, sie entwickeln sich hier unter gleichzeitiger Vergrösserung ihrer Wirtsorgane, und mit dem Tage des Reifwerdens der Erreger, wenn also die genannten Organe ihre maximale Grösse erreicht haben, zerfallen die Erreger und lassen die Zerfallsprodukte in das Blut abströmen, welche als artfremde Eiweisskörper das Fieber auslösen und so lange unterhalten, als die

¹ Vortrag gehalten im »Verein Finländischer Aerzte« in Helsingfors am 6. Februar 1932.

Leber und Milz davon enthalten; die Zerfallsprodukte finden wir als Prowaceksche Körperchen in den Leukocyten. Dieses paradoxe Verhalten der Milz ist schon früher von dem russischen Kliniker Zlatogoroff beschrieben,¹ nur hatte er nicht auf das Gesetzmässige dieser Erscheinung hingewiesen. Nun hatte ich schon vorher bei der Malaria ein analoges Verhalten beobachtet: vor jedem Anfall Vergrösserung von Leber und Milz, die bekanntlich durch Chinin wieder rückgängig gemacht wird. In Folge der auch hier zu Tage tretenden Gesetzmässigkeit dieses Verhaltens, das übrigens Seyfarth im neuesten Strümpell bezüglich der Leber bestätigt hat, konnte ich durch Verfolgen der Leber- und Milzgrösse das Auftreten eines neuen Malaria-Anfalls mit grösserer Sicherheit voraussagen, als durch die gleichzeitige Blutuntersuchung. Letztere versagt bei der chron. Malaria in etwa 30—40 %, während die klinische Kontrolluntersuchung 100 %ig beweisend ist. Die Leber- und Milzuntersuchung lässt daher auch mit völliger Sicherheit bei der jetzt gebräuchlichen künstlichen Malariaimpfung der Paralytiker voraussagen, ob eine Impfung angehen wird oder nicht.

Diese Analogie des Verhaltens der Leber und Milz beim Fleckfieber und bei der Malaria liess annehmen, dass die Erreger beider in eine Gruppe gehören, und dass beide also als Protozoen durch Chinin im Inkubationsstadium abgetötet werden können. Dass sich der Scharlach analog verhalten würde wie das Fleckfieber, war in Anbetracht der grossen Ähnlichkeit der gesamten klinischen Erscheinungen anzunehmen. Beides sind exanthematische Krankheiten, welche zur Schuppung führen; bei Beiden sehen wir symbiotische Spaltpilze, die für das Krankheitsbild nicht ohne Bedeutung sind, die Streptokokken bezw. den Proteus X 19. Die Döhle'schen Körperchen beim Scharlach möchte ich in Analogie bringen zu den Prowacek'schen Körperchen beim Fleckfieber. Eine weitere Analogie bietet beim komplikationslosen Verlauf der gesetzmässige Fieberablauf der durch keines der üblichen antipyretischen Fiebermittel zu unterdrücken ist.¹ Und es hat sich in der Tat

¹ Anm. bei der Korrektur: ferner ist bei Malaria, Fleckfieber u. Scharlach häufig die Wa.-Reaktion positiv.

gezeigt, dass die wichtigste Analogie im Verhalten von Leber und Milz ebenfalls besteht; die wichtigste Analogie, denn sie betrifft das Wesen oder die Art des Infektes: das beiden Krankheiten eigentümliche Verhalten von Leber und Milz, die Vergrösserung während der Inkubationszeit und die Verkleinerung während des Fiebers.

Ich muss mit wenigen Worten auf die Methode eingehen, mittels derer diese Vergrösserung festzustellen ist. Ich benutze die Schwellenwertperkussion in Verbindung mit einem kleinen Kunstgriff, indem ich die Gesamtleber durch tiefste Inspiration und Aufblähen des Leibes vollkommen wandständig mache. Ohne diesen Kunstgriff ist nur der untere Leberteil wandständig, aber der obere Teil ist von der allmählich dicker werdenden Lungenwand bedeckt und nur der relativen Dämpfung zugänglich. Ich benutze ein aus Violinholz hergestelltes Plessimeter, welches bei der leisesten Perkussion ebenso durch das Tastgefühl wie durch das Gehör die Leber- und Milzgrenzen mit hoher Sicherheit feststellen lässt. Es ist üblich, Leber und Milz mittels Palpation zu untersuchen. Schon Frerichs hat die Palpation für die Bestimmung der Lebergrosse abgelehnt; denn man kann ja dadurch nie die obere Grenze bestimmen. Aber auch für die Scharlachmilz muss die Palpation versagen. Denn hier besteht nicht eine septikämische hyperplastische Entzündung, vielmehr handelt es sich nur um Vergrösserungen von Organen, die durch die Aufnahme von Erregern passiv hyperämisch geworden sind, und die sich nach Abgabe derselben ins Blut, wie schon erwähnt, in wenigen Tagen spontan verkleinern.

So erklärt sich die Bemerkung Stachelins, dass die Scharlachmilz zwar häufig bei den Sektionen als gross befunden, aber nicht intra vitam diagnostiziert werden könne; sie kann nicht palpiert, aber nach meiner Methode, wie ich bewiesen habe, perkutiert werden.

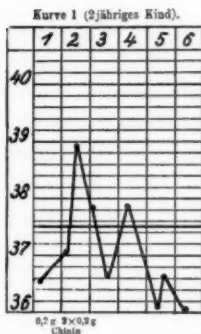
Wie schon erwähnt, konnte aus dem analogen Verhalten von Leber und Milz bei Malaria, Fleckfieber und Scharlach auch auf eine analoge Wirkung des Chinins im Stadium der Inkubation geschlossen werden, und in der Tat lassen sich das Fleckfieber und vor allem der hier interessierende Scharlach

während der Inkubation vor Ausbruch des Exanthems durch Chinin mit gesetzmässiger Sicherheit kupieren. Beweisend dafür sind meine Erfahrungen, die ich mit Unterstützung der Preussischen Regierung in Buer in Westf. 1919 zu machen Gelegenheit hatte. Es handelte sich um eine ungewöhnlich schwere Epidemie mit 20 % Letalität. Ich hatte Gelegenheit 12 Fälle in dem sogenannten Stadium enanthematicum oder Prodromalstadium, oft noch unmittelbar nach einem mit Schüttelfrost einhergehenden Temperaturanstieg bis 39—40° C zu sehen. Typisch war das vorausgegangene Erbrechen, die Kopfschmerzen, die Scharlachzunge, das Scharlachexanthem; meist bestand schon eine mehr oder minder schwere Angina, die zu Halsdrüenschwellungen geführt hatte. Kurz, es war vornherein kein Zweifel, dass alle diese Fälle, die ich teils noch im Hause der Kranken, teils schon ins Krankenhaus eingeliefert zu Gesicht bekam, trotzdem es bei ihnen noch nicht zum Auftreten des Exanthems gekommen war, um einen schweren, im enanthematischen Stadium befindlichen Scharlach handelte. Die objektive Untersuchung ergab in allen diesen Fällen eine maximal vergrösserte Leber und Milz.

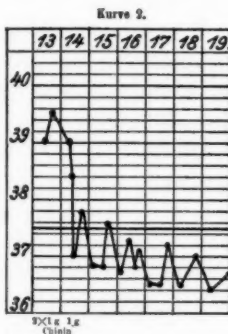
2 Gruppen von Fällen waren zu unterscheiden. 7 von den 12 Fällen waren unkompliziert, ohne nennenswerte Drüenschwellungen und in allen diesen Fällen bewirkte die Chininjektion einen ausserordentlich schnellen Rückgang der Leber- und Milzvergrösserung. So war beispielsweise eine Leber von 11 cm Grösse nach 24 Stunden nur noch 6 1/2 cm gross, die Milz war von der vorderen Axillarlinie bis zur hinteren zurückgegangen. In allen diesen Fällen sank die Temperatur lytisch in kurzer Zeit bei sofort einsetzendem völligen Wohlbefinden. (Cf. Abbildung 1.) Die Kinder gesundeten ohne Nachkrankheit.

Eine zweite Gruppe umfasst 5 Fälle, die von vornherein durch die schon im Inkubationsstadium aufgetretene mit Halsdrüenschwellung verbundene Streptokokkenangina als schwere — besonders bei der Malignität der Epidemie — charakterisiert wird. Der erste Fall verlief analog denen der ersten Gruppe. Der zweite Fall mit dickem Belag zeigt nach stär-

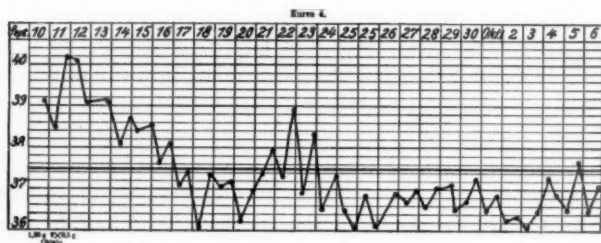
kerem Temperaturabfall (cf. Abbild. 2) am nächsten Tage noch einen Anstieg, der durch die noch bestehende Angina erklärt wird. Von da ab fieberloser Verlauf und Heilung. Den schwersten Fall der zweiten Gruppe illustriert die Kurve (Abbild. 3.) Der 6-jährige Knabe trat bereits in schwerst krankem Zustande in Behandlung, eine hochgradige Angina bestand, die bereits auf die Nase übergegriffen hatte, die Halsdrüsen



Abbild. 1.



Abbild. 2.



Abbild. 3.

beiderseits stark geschwollen, sodass das Kind nur mühsam Luft bekommen konnte; schon an und für sich und ganz besonders in Anbetracht des epidemiologischen Charakters war die Prognose ohne die Chininbehandlung als absolut infaust anzusehen. In Anbetracht der Schwere der Infektion hatte der Knabe bereits zu Hause $\frac{3}{4}$ gr Chinin und 2 Stunden darauf im Krankenhaus $\frac{1}{2}$ gr Chinin intramuskulär erhalten.

Schon am nächsten Vormittage war der Eindruck ein ganz anderer. Die Atmung des Kindes war naturgemäss noch behindert, aber das Kind zeigte im Gegensatz zum Tage vorher eine rege Anteilnahme, das Kind erhielt an diesem Tage noch 1 gr Chinin und ist, wie die Kurve zeigt, von einer kleinen belanglosen Zwischentemperatursteigerung abgesehen, komplikationslos geheilt. Bei allen diesen Fällen ist ebenfalls kein Ausschlag aufgetreten und Leber und Milz, analog wie oben geschildert, zurückgegangen.

Einen ganz ähnlichen, wenn auch nicht ganz so schweren Fall habe ich vor kurzem erlebt, als ein 11-jähriges Kind während einer kleinen Endemie in schwerem adynamischem Zustande mit Angina erkrankte, Temperatur $38,3^{\circ}$, die sehr grosse Leber und Milz und die zeitliche Anamnese liessen einen sehr baldigen Ausbruch des Exanthems erwarten. Der Knabe erhielt deshalb 1 gr Chinin intramuskulär. Am nächsten Tage war die Adynamie vollkommen geschwunden; trotzdem ein leichtes Exanthem aufgetreten war; Temperatur 38° . Da die Leber und Milz noch nach 14 Stunden leicht vergrössert waren, erhielt das Kind noch $\frac{3}{4}$ gr Chinin; komplikationsloser, fieberloser Verlauf.

Man hatte bei allen diesen Fällen den Eindruck gewonnen, dass die Streptokokken in dem Augenblick, wo die Abtötung der Scharlacherreger erfolgt ist, ihre bösartige Wirkung verloren haben. Man kann sich unter dem Eindruck dieser Chininwirkung wohl vorstellen, dass die ubiquitären Streptokokken unter dem Einfluss des Scharlacherregers oder ihrer Toxine ihre verhängnisvolle Virulenzsteigerung, ihre maligne Abartung erfahren. Werden die Scharlacherreger nun rechtzeitig abgetötet, so kommt es nicht erst zu einer Abartung der Streptokokken — und hierin liegt vermutlich die Hauptbedeutung der frühzeitigen Chinintherapie beim Scharlach. Ist aber das Exanthem erst richtig herausgekommen, so versagt die Chinintherapie vollkommen. Ich stelle mir vor, dass in dem Augenblick der Reifwerdung der Erreger die Zerfallsprodukte derselben als totes, artfremdes Eiweiss anaphylaktische Zustände wie das Exanthem und das Fieber hervorrufen, die, man kann

wohl sagen, naturgemäss nicht mehr durch Chinin zu beeinflussen sind. Im übrigen beweist wohl diese negative Chininwirkung im exanthematischen Stadium, in dem die Streptokokken doch weiter wirksam sind, dass das Chinin auch im Inkubationsstadium nicht direkt auf die Streptokokken gewirkt hat; denn man müsste doch zweifellos dann auch eine Chininwirkung im späteren Stadium erwarten können.

Bei der oben erwähnten Epidemie in Buer habe ich ausser den 12 akut erkrankten Fällen über 50 Kinder in Frühstadium der Inkubation, wo also nur die vergrösserte Leber und Milz, die sehr typische Scharlachzunge und fast stets subfebrile Temperaturen auf den Infekt hinwiesen, prophylaktisch mit Chinin behandelt. Alle diese Kinder sind gesund geblieben, sie haben nicht nur keinen Scharlach, sondern auch keine Scharlach-Nachkrankheiten bekommen. Es entsteht die Frage: Einmal: hatten diese Kinder überhaupt einen Scharlachinfekt und zweitens, wären diese Kinder, dies als richtig angenommen, ohne die prophylaktische Chininbehandlung am akuten Scharlach erkrankt. So lange wir die Scharlacherreger nicht kennen, sind diese Fragen beim Scharlach nicht so leicht beweiskräftig zu beantworten. Beim Fleckfieber, von dem wir sicher wissen, dass es nur durch die Läuse übertragen wird, ist eben dadurch die Beantwortung leicht. Es zeigte sich nämlich bei der erwähnten Fleckfieber-Epidemie in Kobryn, dass von den als infiziert bezeichneten Personen, von denen ich einen Teil in meinem Krankenhause aufgenommen hatte, zwar nur ein ganz geringer Prozentsatz, aber doch immerhin 3 sicher entlaute und läusefrei gebliebene Personen an akutem Fleckfieber erkrankten und zwar am 2., 9. und 20. Tage des Krankenhausaufenthaltes. Dieselbe Beobachtung konnte ich in einem russischen Gefangenenlager machen, in dem Fleckfieber ausgebrochen war. Nachdem die akut erkrankten Soldaten isoliert waren, blieben die übrigen in ständiger Beobachtung. Überflüssig zu sagen, dass auch sie nicht nur auf das gewissenhafteste entlaust wurden, sondern dass auch dauernde Sorge getragen wurde, dass sie vollkommen läusefrei blieben. Unter diesen anscheinend gesunden Russen konnte ich ca. 20

Soldaten als latent infiziert bezeichnen auf Grund der grossen Leber und Milz sowie auf Grund der von Murchison beim Fleckfieber beschriebenen Hautflecke, die auch kapillarmikroskopisch festzustellen sind. Wenn man die an sich schwer zu erkennenden Flecke einmal kennen gelernt hat, so sind sie nachher primo visu als sehr charakteristisch wiederzuerkennen, und ich habe sie bei keinem der vielen hundert latent Fleckfieberkranken, die ich gesehen habe, vermisst. Ich nahm also an, dass die so charakterisierten Soldaten eine latente, d.h. nicht zum Ausbruch gekommene Fleckfieberinfektion erworben hatten. Und nun ereignete es sich, dass nach einigen Wochen bei zwei dieser latent infizierten und sicher läusefrei gebliebenen Russen plötzlich Fleckfieber auftrat. Bei dem einen, nachdem er sich ein oder zwei Tage vorher das Bein gebrochen hatte, bei dem anderen, ganz unabhängig davon, nachdem er an einer schweren Bronchopneumonie erkrankt war. Während dieser Fleckfiebersausbruch — bei beiden wurden auch jetzt keine Läuse gefunden — die Ärzte auf höchlichste überraschte, war für mich die Erklärung ganz einfach. Genau wie wir es bei der Malaria zu sehen gewohnt sind, dass nämlich ein Trauma oder eine Infektion, mit anderen Worten, ein mechanisches oder ein infektiös-toxisches Trauma, bei einem Malariker einen Anfall auslöst, genau so wirkten diese Ereignisse auf den latent infizierten Fleckfieberkranken.

Analog ist übrigens, um das gleich hier vorweg zu nehmen, auch der sogenannte *Wundscharlach* zu beurteilen. Es muss sich stets um latent scharlach-infizierte Personen handeln, bei denen der operative Chok, das operative Trauma, den akuten Scharlach auslöst.

Haben obige Beobachtungen, wie ich glaube, den exakten Beweis erbringen können, dass ein latentes Fleckfieber existiert, so ist nunmehr für den sich analog verhaltenden Scharlach der Nachweis der Existenz eines latenten Infektes leichter zu führen. Ich habe im Laufe der letzten 12 Jahre eine ganze Reihe von kleinen Scharlachepidemien beobachtet und immer wieder gefunden, dass auf einen akuten Fall eine grosse Anzahl nicht akut werdender latenter Infekte in dem be-

sprochenen Sinne auftreten. So erkrankten in einer Kleinkinderbewahranstalt von 23 Kindern drei und das Aufsicht führende Mädchen an akutem Scharlach. Bei allen übrigen dieser etwa 1—4 jährigen Kinder wurde während 4—5 Wochen täglich Temperaturmessungen und 2 bis 3 mal wöchentlich klinische Untersuchungen vorgenommen: bei allen Kindern kam es zu Leber- und Milzvergrößerungen, alle Kinder hatten ein oder zwei Tage Temperaturen bis 39° und alle mit typischer Scharlachzunge und mehr oder weniger starker Angina, ohne dass ernstere Erscheinungen auftraten. Es handelte sich also bei ihnen allen um einen ambulatorischen Scharlach, analog dem ja bekannten ambulatorischen Fleckfieber der Kinder. Aber, und das ist das Wichtige, alle diese Kinder konnten und mussten als Scharlachüberträger angesehen werden. Bei allen diesen Kindern verlief also der ambulatorische Scharlach akut; die Leber- und Milzvergrößerung hielt wenige Tage an und verschwand schnell. Anders verhält es sich bei älteren Kindern. So hatte ich jüngst Gelegenheit eine kleine Endemie, die in einem Gebirgsort unter 36 Gymnasialschülern ausgebrochen war, zu beobachten. Infolge der durch das Gesetz vorgeschriebenen Isolierung dieser Knaben waren von den 36 Kindern die enorme Zahl von 11 akuten Scharlacherkrankungen zu verzeichnen. Von den übrigen 25 konnte ich bei 22 den chronischen Infekt feststellen, und von diesen wieder erkrankte einer an akuter hämorrhagischer Nephritis und einer an septischem Drüsenfieber, sodass wohl bei ihnen an der Diagnose des latenten Scharlachinfektes kein Zweifel möglich war.

Wir wissen ja überhaupt schon lange, dass die plötzlich auftretende und nachher mit Schuppung einhergehende Nephritis eine Folge des, wie man sich auszudrücken pflegt, verkappten Scharlachs ist. Ich glaube, dass die von mir inaugurierte Untersuchungsmethode gestattet, den verkappten Scharlach als latenten zu bezeichnen und rechtzeitig zu erkennen. Im übrigen hatte ich bei dieser Endemie auch den oben beschriebenen Fall beobachtet, bei dem ich wenige Stunden vor Ausbruch des Exanthems mit Hilfe der gleichen Untersuchungsmethode die Diagnose eines bereits weit vorgeschrittenen scar-

latinösen Infekts gestellt hatte. Hier hat der Zufall durch das Auftreten des Exanthems den Beweis für die Richtigkeit der Diagnose gegeben. In ähnlicher Weise habe ich übrigens im Laufe der Jahre in meinem Krankenhaus in drei Fällen, die mit hochfieberhafter Angina hereinkamen, die Diagnose der scarlatinösen Angina durch den Zufall bestätigt gesehen, dass die Chinininfektion zu spät appliziert wurde, so dass es noch zum Auftreten des Exanthems kam.

Ich glaube auf diese Weise den Beweis erbracht zu haben, soweit ein solcher ohne Kenntniss des Virus erbracht werden kann, dass der latente Scharlach existiert. Die Erkenntnis desselben ist in zweierlei Richtung von grösster Bedeutung. Einmal, indem sie Möglichkeit gibt, die Art der Übertragung des Scharlachs auf einer neuen Basis zu erforschen. Zweitens in Bezug auf die rechtzeitige Erkennung des latenten Scharlachinfektes und dadurch Verhütung der Nachkrankheiten, von denen, wie gesagt, die Scharlachnephritis bereits allgemein anerkannt ist.

Bezüglich der Übertragung habe ich nicht nur in geschlossenen Verbänden die latente Infektion verfolgt, sondern mich vor allem bemüht, in einzelnen Scharlachfamilien die Verbreitungsweise zu erkennen. Fast stets zeigt sich, dass wenn ein Mitglied der Familie erkrankt ist, die allermeisten Personen, die mit dem Erkrankten während der Inkubation in Berührung gekommen waren, allmählich ebenfalls die Zeichen einer latenten Infektion zeigten. Zunächst meistens die Mutter, die das Kind gepflegt hat. Nehmen wir an, sie zeigt bei einer nach 8 Tagen erfolgten Untersuchung die typischen Zeichen des Infekts, während, wie ich oft beobachtet habe, ein anderes Kind nur gerade den Beginn einer Leber-Milzvergrösserung aufweist. Einige Tage später sind auch hier diese Organe bereits maximal vergrössert und wieder 8 Tage später sehen wir bei einer dritten Person des Haushaltes die Zeichen der beginnenden Infektion u.s.w. So vergehen 6 Wochen, das ursprünglich erkrankte Kind, unglücklicherweise schuppend, kommt nach Hause, und es erkrankt einige Tage später ein neues Mitglied der Familie. Diesmal aus irgend un-

bekannten Ursachen, am akuten Scharlach. Nun haben wir einen der berüchtigten Heimkehrfälle; ich glaube Ihnen gezeigt zu haben, dass dieser neue Scharlachfall auf ganz natürlichem Übertragungswege durch die Reihe der Haushaltungsmitglieder und ganz unabhängig von dem zurückgekehrten, absolut nicht mehr infektiösen Kinde entstanden ist. Diese Anschauung kann, auch wenn der Erreger nicht gefunden ist, durch die praktische Chininprophylaxe bewiesen werden. Das Lyceum Alpinum im Unterengadin, das Schüler aus aller Herren Länder hat, war vor 6 Jahren derartig durch dauernde Scharlach-erkrankungen in Verruf gekommen, dass schon ernsthaft die zeitweilige Schliessung des Gymnasiums in Erwägung gezogen wurde. Damals haben die Ärzte Dr. Oetli und später Dr. Nittelsbach auf meine Anregung hin jede Angina, unter denen sehr viele als scarlatinöse Angina identifiziert wurden, sofort mit Chinolysin¹ gespritzt und so den Scharlachinfekt jedes Mal kupiert. Die strikte Durchführung dieser harmlosen Massnahme, auch wenn wir annehmen, dass vereinzelt nicht scarlatinöse Anginen darunter waren, hat jedenfalls dazu geführt, dass im Lyceum seit 4 Jahren nicht eine Scarlatina mehr aufgetreten ist, während, wie wir wohl wissen, im übrigen Engadin, die Scarlatina weiter stark verbreitet ist.

Ich komme jetzt zu dem vielleicht wichtigsten Teil meiner Ausführungen. zur Besprechung der Folgen des latenten Infektes. Ich habe schon erwähnt, dass bei kleinen Kindern jeder Infekt akut abläuft. Bei den 11jährigen Knaben hat die Leber- und Milzvergrösserung, d.h. der latente Infekt, etwa 4—5 Wochen angehalten. Bei einer kleinen Endemie in meinem Krankenhause, bei der unter 15 Haushaltungsschülerinnen im Alter von 14—16 Jahren eine scarlatinöse Angina den Ausgangspunkt der Endemie bildete, die wir unter besonders günstigen Verhältnissen beobachten konnten, dauerte die latente Infektion etwa 6—7 Wochen, bei Erwachsenen konnte ich feststellen, dass die Latenz etwa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Jahr bestehen bleibt. Diese interessante Erscheinung führt zu einem

¹ Chinolysin enthält 1 g Chinin in etwa 2 ccm Ampullen u. wird von Dr. SILTEN, Berlin, NW. 6, hergestellt.

neuen Problem, das ich hier nur andeuten möchte, zu den Beziehungen der Dauer bezw. Art des Infektes zum Alter, d.h. also wohl zu den hormonalen Einrichtungen des Körpers.

Ich komme zurück auf die kleine Endemie der Haushaltungsschülerinnen. Von den 15 Mädchen erkrankten 14 an einer mehr oder minder schweren scharlatinösen Angina, also an der latenten Form des Infektes; bei keinem einzigen Kind trat ein akuter Scharlach auf. Aber bemerkenswert war, dass bei zweien von diesen Schülerinnen, die sorgfältigst auf meiner Abteilung beobachtet wurden, etwa 14 Tage nach Ablauf der unbehandelten fieberhaften Angina, sich ein typischer Herzfehler und zwar die für den Scharlach charakteristische Aorteninsuffizienz entwickelte.

Es ist nicht ohne Interesse, dass die Pathologen in den letzten Jahren eine grosse Zahl von Herzfehlern zur Sektion bekommen, bei denen die üblichen Ursachen, der Gelenkrheumatismus u.s.w., anamnestisch vermisst werden. Die grosse Zahl derartiger Herzfehler, bei denen ich während der letzten 10 Jahre noch die Zeichen des latenten Scharlachinfektes nachweisen konnte, sprechen dafür, dass diese Herzklappenfehler häufig die Folgen eines latenten Scharlachinfektes sind. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass eine noch einigermaßen frühzeitig applizierte Chininbehandlung ausserordentlich günstig auf den weiteren Verlauf einwirkt.

Eine andere Folge des chronischen Infektes ist die Lungentuberkulose. Wenckebach hatte schon während des Krieges beobachtet — und das ist vielfach bestätigt worden — dass gerade die kräftigsten Männer an der schweren Form der Lungentuberkulose erkrankt sind im Gegensatz zu den Trägern des Stillertypes, die die Strapazen des Schützengrabens ausserordentlich gut vertrugen. Ich habe in dem von mir während des Krieges geleiteten Seuchenlazarett bei sehr zahlreichen derartigen, kräftig gebauten, schweren Tuberkulösen die Zeichen des latenten Fleckfieberinfektes incl. der Murchison'schen Flecke feststellen können. Kamen solche Kranken nur früh genug zur Aufnahme, so konnte ich durch grosse Chinindosen oft überraschende schnelle Besserung erzielen. Analog habe

ich in den letzten Jahren sehr häufig bei frischen Tuberkulösen die Zeichen eines latenten Scharlachs gefunden (Demonstration eines solchen Falles mit sehr grosser Leber-Milz) und mit 2—3 Chininjektionen öfters, besonders im Anfangsstadium, aber auch bei fortgeschrittener Lungentuberkulose, überraschende Heilerfolge gesehen, wenn nur der Infekt noch genügend frisch war. Wir können uns wohl vorstellen, dass in Analogie zu der Streptokokken-Abartung durch das akute Scharlachgift, die Toxine des chronischen Scharlaches auf die doch, wie wir wissen, bei allen Menschen vorhandenen Tuberkelbazillen ebenfalls abartend, das heisst virulenzsteigernd wirken. Fällt das Gift durch die Chininabtötung der Erreger fort, so ist für die Abwehrkräfte des menschlichen Organismus wieder der Wirkungsweg freigemacht. Ich erinnere daran, dass auch diese Auffassung nicht etwa ganz neuartig ist. Die Tuberkuloseforscher haben schon lange ausgesprochen, dass zur Auslösung der Tuberkulose irgend ein anderer Infekt notwendig ist. Als solchen glaube ich nun den latenten Scharlachinfekt gefunden zu haben. Für diese Auffassung ist es wohl nicht ohne Bedeutung, dass in Griechenland und in Bosnien, wo die Malaria bekanntlich endemisch besteht, dass in diesen Ländern es fast als selbstverständlich gilt, dass die Lungentuberkulose auf dem Boden des chronischen Malariainfektes entsteht; auf die nahen Beziehungen zwischen den Malaria-, Scharlach- und Fleckfieber-Erregern habe ich bereits genügend hingewiesen.

Die dritte Hauptgruppe der durch den latenten Scharlach bewirkten Erkrankungen ist die Nierenentzündung. Da der verkappte Scharlach ja schon allgemein als eine der wichtigsten Ursachen dieser Erkrankung gilt, brauche ich darüber nichts Näheres sagen, nur soviel, dass auch hier die Chinintherapie im Frühstadium sich ausserordentlich bewährt hat. Ich habe im Laufe der Jahre etwa ein Dutzend Fälle solcher frischen Nephritiden mit Chinolysin behandelt und durchschnittlich nach 2—3 Wochen ein Verschwinden der Nierenelemente und des Eiweisses erzielen können.

Ich bin am Schluss meiner Ausführungen, die nur die

Hauptpunkte des gewaltigen Scharlachproblems streifen konnten. Ich glaube gezeigt zu haben, dass der akute Scharlach, wenn wir ihn vor Ausbruch des Exanthems, also im Stadium des Enanthems oder der Prodomalangina mit einigen, auf jeden Fall harmlosen Chinininjektionen, also prophylaktisch behandeln, stets, mit hoher Wahrscheinlichkeit komplikationslos zu heilen ist. Ich glaube, dieser Weg entspricht am besten der von Friedrich Kraus geforderten individuellen Seuchenbekämpfung. Schon auf diese Weise wird es nach meinen Erfahrungen gelingen, die relativ grosse Letalität des akuten Scharlachs weitgehend herunterzudrücken. Von hier aus bis zur Bekämpfung der latenten Infekte ist leider noch ein weiter, mühseliger Weg, der Weg der Massenprophylaxe.

FROM THE CENTRALLASARETTET, LINKÖPING, SWEDEN
(PEDIATRIC DEPARTMENT).

A Contribution to the Knowledge of "Primary" Anemic States in Early Infancy.

By

Y. ÅKERRÉN.

During infantile age anemia is very common. Premature infants are particularly disposed to it and anemic states frequently appear in connection with other unhealthy conditions, as acute and chronic infections, nutritional disorders, rachitis, infant's scurvy, etc. Some anemic states are probably connected with alimentary moments, e. g. those, which are often observed associated with a protracted one-sided milk diet.

Yet during the first stage of life i. e. the newly born period and the weeks immediately following it, anemic states are not common. The most momentous causes of anemia in the early infantile age are bleedings, e. g. in case of melaena neonatorum, serious maladies of infection as sepsis, lues congenita etc. The anemia is in these cases either a comparatively peripheral symptom in the picture of disease or it will prove to be a natural consequence of e. g. a loss of blood. From an etiological and pathogenic point of view these forms of anemia do not offer any great difficulty of explanation. Apart from these, secondary in the proper sense of the word, anemic states are very rare during early infantile life. In any case literature contains very scanty notifications of such forms of anemia.

During later years there has been published a series of cases of so-called primary anemia, which has been observed even in the newly born period or the time immediately fol-

lowing it. These cases appear very worthy of notice, considering the high values for hemoglobin and red blood-corpuscles, otherwise characteristic of the newly born period and the time immediately following, not only in fullterm but also in premature babies, in spite of their inclination to anemia. Really anemic values of blood appeared in those suffering from debility, only in the third to the fourth month of life (Lichtenstein).

The first of these cases is described by Ecklin. Later ones have been reported by Süssstrunk, Donally, Sanford, Bonar, Sidbury, Canino, Gelston, Sappington and Happ, and Pasachoff and Wilson. Besides Foote notifies that he has observed five cases, Grulee has seen three or four, McClellan on case. In a recent monograph, Blackfan, Baty and Diamond have briefly described one case. The most important facts concerning the more extensively described cases are briefly summarized in the appended table. If you examine the above mentioned cases, you will find very considerable fluctuations in the picture of disease. Anemia is the common feature of them all. Bleedings have not in any of the cases been proved to be an evident cause of the anemia. In two of them there are reasons to believe that some special thing causing anemia or some state of disease connected with anemia has been present. In Süssstrunk's case, who ended letally, there was an unusually intense icterus, the post-mortem examination showing signs of hemorrhagic diathesis (bleedings in the pelvis of the kidney and the bladder). There may in this case have been an icterus gravis neonatorum, or perhaps a serious sepsis. In Ehrmann's case the osmotic resistance of the red blood-corpuscles has evidently been reduced. During the newly born period this child was not icteric, but, somewhat later, at the time when a jaundice of catarrhal type still is very rare, there came a temporary icterus. I am therefore inclined to think that Ehrman's observation has reference to a state of hemolytic icterus. Süssstrunk's and Ehrmann's cases I do not regard as representing primary anemic states in the same sense as the others'.

Author, Year of Publication	Age at the first examination	Hemoglobin	Bloodpicture		Differential count etc.	Course of the disease, remarks
			Red corpuscles	White corpuscles		
Ecklin, 1919	4 days	32 %	2,5	40000	Neutr. leukocytes 39,6, myelocytes 4, lymphocytes 57,8, monocytes 2,6 %. Many normoblasts, some megaloblasts, aniso- and poikilocytosis of moderate degree.	Born 3-4 weeks before full term, weight at birth 2870 grams. Early intense icterus. Spleen 3 cm. below costal margin. Recovery (ironmedication).
Süssstrunk 1924	7 days	26 %	1,15	10600	Neutr. leukocytes 33, myelocytes 0,4, eosinoph. 1,0,8, basoph. 1,0,2, lymphocytes 60, monocytes 5,6 %. Rare normoblasts, no megaloblasts. Anisot and poikilocytosis.	Full-term child. Weight at birth 3200 grams. On the 3rd day intense icterus. Milt and liver enlarged. Mors 10th day. The post-mortem examination showed no distinct cause of death. Severe hemosiderosis of liver and milt.
Donally 1924	12 days	20 %	0,92	29200	Neutr. leukocytes 55, myelocytes 3,3, lymphocytes 42, monocytes 2,7 %. Moderate normoblasts, few megaloblasts. Marked basophilia, reticulocytes 4,6 %. Aniso- and poikilocytosis.	Born 10 days before term. Weight at birth 3516 grams. No icterus. Milt enlarged. Signs of intrauterine bleedings. Slow improvement, two blood-transfusions.
Sanford 1925	1 hour	48 %	2,5	68400	Neutr. leukocytes 60, eosinoph. 1,3, lymphocytes 35, large monocytes and transitionals 2 %. Normoblasts and megaloblasts rather richly.	Weight at birth 3000 grams. Ordinary icterus on 3rd day. Spleen palpable. Very rapid spontaneous recovery.
Bonar 1927	13 days	31 %	1,2	18000	Neutr. leukocytes 43, lymphocytes 32, monocytes 3 %. Occasional normoblasts. Moderate aniso- and poikilocytosis.	Full-term child. Weight at birth 3175 grams. No icterus. Milt not palpable. Wassermann neg. Spontaneous, complete recovery in 1 year, without any treatment.
Stidbury, 1927	14 days	10 %	0,8	28000	Neutr. leukocytes 46 %.	Full-term child. Weight at birth 3600 grams. Good colour at birth. Wassermann negative. Improvement and recovery after two bloodtransfusions.
Canino 1927	12 days	45 %	2,5	14400	Neutr. leukocytes 42, Eosinoph. 1,7, basoph. 1,2, lymphocytes 33, large	Nothing remarkable in the state. Spontaneous improvement.

Canino 1927	12 days	45 %	2.5	14400	Neutr. leucocytes 42, Eosinoph. 1. 7, basoph. 1. 2, lymphocytes 33, large monocytes 4, transitionals, 7, myelocytes 4, Türk cells 2 %. Normoblasts and megaloblasts present; aniso- and poikilocytosis.	Nothing remarkable in the state. Spontaneous improvement and recovery after two bloodtransfusions.
Ehrmann 1929	5 days	28 %	1.23	20550	Neutr. Leucocytes 36, lymphocytes 56, monocytes 5, myelocytes 2 %. Normoblasts moderately. Evidently lessened osmotic resistance of the red blood corpuscles.	Weight at birth 3500 grams. No icterus during the newborn period. Later an icteric period. Spleen not palpable. Slow improvement (two intraperitoneal transfusions). The hematological picture not followed.
Greenthal 1930	2 days	48 %	1.78	17000	Neutr. leucocytes 76, eosinoph. 1. 1, lymphocytes 18, monocytes 5 %. Few nucleate red bloodcorpuscles, moderate anisocytosis.	Born somewhat before term. Weight at birth 2085 grams. High forceps delivery (eclampsia of the mother). Milt not palpable. No icterus. Immediate recovery (one bloodtransfusion).
Gelstond and Sappington 1930	7 days	42 %	2.3	12400	Neutr. leucocytes 56, eosinoph. 1. 3, lymphocytes 41 %. Slight aniso- and poikilocytosis; polychromatophilia present.	Full-term child. Weight at birth 3200 grams. At birth general paleness. Milt scarcely palpable. Improvement after 3 bloodtransfusions.
Happ 1930	14 days	40 %	1.09	11200	Neutr. leucocytes 32, lymphocytes 52, monocytes and transitionals 16 %. Occasional nucl. red bloodcorpuscles. Slight aniso- and poikilocytosis, polychromatophilia.	Full-term child. Delivery by forceps. Asphyxia. Milt palpable, no icterus. Slow improvement after three intraperitoneal transfusions etc.
Pasachoff and Wilson 1931	5 days	8 %	0.41	16800	Neutr. leucocytes 24, metamyelocytes, 13, myelocytes 7, basoph. 1. 1, lymphocytes 53, monocytes 2 %. Occasional normoblasts, no megaloblasts.	Full-term child. Weight at birth 3300 grams. One day after birth jaundice and pallor. Milt palpable. Sudden collapse and exitus on the 5th day. Autopsy: The organs macroscopically without remarks. Microscopically very few mature and immature red bloodcorpuscles to be seen in the liver, splenic pulp and bone marrow.

Leaving these two cases out of consideration, the clinical picture will appear less varying, though with considerable differences in many respects from case to case. The degree of anemia has differed within broad limits from very high to relatively slight. (Hemoglobin 10—48 %, red bloodcorpuscles 0.8—2.5 mill.). Index varying, generally about 1, sometimes very low, sometimes increased. The white blood-picture has been varying, leucocyte values usually high, the highest 68400. The leucocytosis has often been neutrophile. To be remembered in this connection is that, during the newly born period, a physiological leucocytosis occurs. Erythroblasts, as well as other manifestations of a lively regeneration of erythrocytes e. g. polychromatophiles, a high number of reticulocytes, have often been stated. In some cases nucleate red blood-corpuscles of the megaloblastic type have been met with, as well as aniso- and poikilocytosis. Of course the cases have not been examined under the same conditions and in the same way and the varying bloodfindings need not at all represent very profound divergences in the picture of disease, but perhaps only different phases of an anemic state with a more or less quick tendency to regeneration. The latter has been considerably varying in the cases in question, now the anemia has spontaneously receded, now a protracted treatment, even with repeated bloodtransfusions, has been considered necessary. Pasachoff and Wilson's case ended letal. The milt has sometimes been palpable and in at least one case obviously enlarged, in other cases no enlargement of the milt has been discoverable, and for the rest statements as to it are lacking. Enlargement of the liver has not been described. Some cases have shown icterus but the majority has not. In one case only (Ecklin's) the icterus was of a more remarkable intensity. Any enlargement of the lymphatic glands has not been observed.

Any obviously unhealthy condition of importance to the genesis of anemia one has not in any case thought possible to state. From this point of view the anemia deserves the indication »primary». When the investigation has specially

been directed towards finding some tokens of lues (clinical signs, Wassermann's reaction), the result has been negative, likewise after the tuberculin test and the bloodcultures, performed in one case or two. Also the mother's state of health has been inquired into, and in a few cases a secondary anemia has been established, but never it has been grave or of a high degree.

Only Donally and Foote have given any opinion about the pathogenesis of the anemia in question. Both estimate that the anemia should not be congenital but acquired during the newly born period. By its genesis they suppose it to be analogous to »the blood deposit exhaustion anemia, seen in premature infants, except that it is usually greater in degree and more violent in its manifestations». This opinion seems to me liable to objections. In no case, Sanford's excepted, a blood examination has taken place at the birth or during the first twenty-four hours. In most cases one therefore knows nothing at all with security regarding the state of blood at the birth, though the visible facts, i. e. the infants' colour at the birth and a gradually ensuing paleness point to Donally's and Foote's supposition probably being right as to the majority of cases.

In Sanford's case there was even at the birth an intense paleness and the anemia was certified as early as during the first twenty-four hours of life. As to Donally's and Foote's opinion that anemia by its genesis should be analogous to the anemia of premature infants, only starting earlier and more impetuously, several reasons seem to me object to it. Firstly, why should these infants, being born according to the supposition in question, with an unsufficient iron-depot and a relatively uncomplete haematopoietic apparatus, so much the quicker than ordinary premature infants become anemic? Further speaks very strongly against Donally and Foote on this head, the fact, that several cases have shown a quick and quite spontaneous tendency of regeneration, a quality surely altogether absent in the anemic states of premature infants (Lichtenstein). Far more probable is, considering the

early and sometimes rapid commencement of the anemia and the often very good tendency of spontaneous regeneration, that some chance momentum, temporary in its effects, causes the anemia, and that the regeneration occurs, as soon as the thing causing an anemia, has ceased acting. When the regenerating tendency has been less strong and a thorough therapy has become called for, one must presume that the momentum causing the anemia has been active for a rather long time, impairing the strength of the regeneration of blood-corpuscles. To postulate an accidental, exterior, not constitutional temporarily acting cause of anemia, seems to me to give a far better explanation of the progression of the anemia than Donally's and Foote's hypothesis.

I proceed to give a record of two new cases of anemic states of the earliest infantile age.

Case 1. O. B., boy, born on July 23, 1930. First child. Parents healthy. The mother is said to have suffered from anemia a couple of years before the birth of the patient. Normal blood-values and normal picture of the blood. Wassermann-test of the mother's blood negative. Full-term birth. Deliverance without remark. Weight of the newborn child 3560 gr. On the second to the third day of life jaundice was noticed, which, getting more intense, reached its maximum a week later. The boy was at that time, according to his mother's speaking, »yellow as a canary». The jaundice then abated, yet remained at the first medical examination. The mother afterwards observed that the patient grew paler by and by. No skin-eruption, no nasal catarrh, no vomiting. Exclusively suckled 7 times per 24 hours. Bawling and moving with might; evidently not feeling sore. The bit of navel cord dropped at the usual time, no secretion from the navel scar. First time examined on August 27. The general condition was found to be rather unaffected. Screamed and moved with great energy. The skin colour manifestly icteric, particularly in the upper parts of the body, also the sclerótica plainly yellow. Besides general pallor, especially on the mucous membranes. Flesh a bit scant and slack. Tonus without remark. Temp. 37.3. Weight 3650 gr.

Throat: pale.

Superficial lymphatic glands: some few of them big as

grains at each of the angles of the jaw, for the rest without remark.

Heart: clear distinct tones.

Lungs: no muffled sounds, vesicular breathing, no rales.

Abdomen: soft, unsensitive. Navel without remark. Nothing abnormal palpable. The liver palpable with the nether border about one finger's breadth below arcus. Its edge feels even, its consistency maybe somewhat denser than usual. The milt palpable, a good finger's breadth below arcus; it is of an apparently denser consistency.

Genitals: without remark. Testicles descended.

Joints: without remark. Skeleton: without remark. No signs of rachitis.

Nervous system: without remark. Reflexes: without remark.

State of blood: Hemoglobin (Sahli) 30 per cent. Red blood-corpuses 1,116 mill. White 29700.

Thrombocytes 263000.

Differential count: Neutrophile leucocytes 16 per cent. Eosinophile leucocytes 0 per cent. Basophile leucocytes 0 per cent. Small lymphocytes 76 per cent. Big lymphocytes 4 per cent. Large mononucleus and transitional forms 4 per cent. A great number of nucleate red blood-corpuses, also of megaloblastic and unripe megaloblastic (lymphoid type) types. Considerable aniso- and poikilocytosis, also polycromatophiles.

Wassermann test negative.

Urin: clear, pale yellow. Reaction feebly alkaline. No alb. No sugar. No bilirubin (Hammarstens test). Urobilin and urobilinogen tests negatively. Legal test negatively. Sediment: the number of epithelium cells somewhat increased; for the rest nothing pathological.

The 28 of August intragluteal injection of 10 cm³ blood (from the mother). At the same time ferrum reductum 0.10 gr. 3 times a day.

The 30 of August the state of blood was: hemoglobin (Sahli) 50 per cent. White blood-corpuses 7200. Differential count: Neutrophile leucocytes 27.5 per cent. Eosinophile leucocytes 0 per cent. Basophile leucocytes 1.5 per cent. Lymphocytes 68 per cent. Large mononuclears and transitional forms 3 per cent. Many erythroblasts, some megaloblasts. Distinct aniso- and poikilocytosis, numerous polycromatophiles.

Faeces yellow, of paste consistency, containing both bilirubin and urobilin. After two other intramuscular injections of 10 cm.³ blood from the mother the bloodvalue was on September 8: Hemo-

globin 55—60 per cent (Sahli). Red blood-corpuscles 3.08 mill. On September 10 the hemoglobin value was still 55—60 per cent. The determination of the osmotic resistance of the red blood-corpuscles showed absence of hemolysis at 0.50 per cent, partial hemolysis at 0.40 per cent and almost total hemolysis at 0.30 per cent NaCl-solution. Later on another similar examination has taken place with like result. By vitalcolouring of the red-blood-corpuscles about 3—4 per cent reticulocytes.

The milt lessened during the whole course of medical treatment and was at the discharge just palpable at the arcus. An X-ray examination of the skeleton showed absence of luetic or rachitic changes of the bones. The child was the whole time allowed to take nourishment only from the breast. The patient discharged on September 9, 1930.

After that time the patient has been examined several times at the policlinic. On September 24 the general condition was good, though some paleness and an icteric colouring remained. The milt was again palpable at the arcus. Hemoglobin according to Sahli 55 per cent. Red blood-corpuscles 1.95 mill. White blood-corpuscles 10800. Differential count: Neutrophile leucocytes 26.8 per cent. Neutrophile myelocytes 5.6 per cent. Eosinophile leucocytes 3.9 per cent. Basophile leucocytes 0.4 per cent. Lymphocytes 57.9 per cent. Large mononuclears and transitional forms 0.4 per cent. Erythroblasts 4.1 per cent. Megaloblasts 1 per cent. At this occasion the patient had another intramuscular injection of blood and was prescribed still to take iron and besides a liver preparation. On October 8 excellent status, good colour, no icterus, the milt palpable at 2 à 3 finger's breadth below the arcus. Hemoglobin 55—60 per cent. Red blood-corpuscles 2.92 mill. White blood-corpuscles 16200. Differential count: Neutrophile leucocytes 19.4 per cent. Neutrophile myelocytes 2.6 per cent. Basophile —. Lymphocytes 69.4 per cent. Large mononuclears and transitional forms 0.7 per cent. Normoblasts 6.6 per cent. No megaloblasts, only intimated aniso- and poikilocytes and polycromatophiles. Mikrosedimentation reaction (Linzemeyer) 22 mm. an hour.

On November 6: Condition in general excellent, good increase in weight now as well as earlier. No icterus, milt not palpable. Blood: Hemoglobin (Sahli) 75 per cent. Red blood-corpuscles 3.63 mill. White blood-corpuscles 10800. Differential count: Neutrophile leucocytes 11.9 per cent. Eosinophile leucocytes 7.3 per cent. Basophile leucocytes 1.0 per cent. Lymphocytes 77.9 per cent. Large mononuclears and transitional forms 2.9 per cent. No normo- or megaloblasts. Anisocytes scanty; no poikilo-

cytes or polychromatophiles. Sedimentation reaction according to Linzenmeyer 45 mm. an hour. No signs of any fresh infection, nor had any such infection been noticed at home.

At another examination on March 7, 1931, the patient had the whole time been in good health and increased in weight remarkably. General condition excellent. A bit too fat. Very healthy colour. No icterus. Liver and milt not palpable. Hemoglobin (Sahli) 75 per cent. Red blood-corpuscles 4.44 mill. White blood-corpuscles 9100. Sedimentation reaction (Linzenmeyer's micromethod) 10 mm. an hour. Differential count: Neutrophile leucocytes 20.6 per cent. Eosinophile leucocytes 1.2 per cent. Basophile leucocytes 0.25 per cent. Lymphocytes 76.2 per cent. Large mononuclears and transitional forms 1.75 per cent. No abnormal red forms, either nucleate or others. In all the differential counts above at least 400—500 cells have been counted each time.

Discussion: The case regards a boy, born in full term, who, at the age of about a month shows anemia to a high degree, slight icterus, enlargement of the milt, leucocytosis and considerable alterations of the state of the red blood-picture (aniso- and poikilocytes, a great deal of nucleate red blood-corpuscles, of the normoblast as well as of the megalo-blast type, also of the erythrogonic types). An extreme irritation of the bloodforming apparatus consequently lies before us. The white bloodpicture shows about normal relations between the different sorts of cells. Decisive signs of an infectious focus cannot be stated. Lues can certainly be kept out, considering the negative result of the Wassermann reaction both with the child and with the mother and a total absence of the characteristic marks of lues except the milttumor but including the roentgenological alterations of the skeleton. The blood disease therefore presents itself as »primary».

The icteric state, that soon disappeared, was not presumably of a catarrhal jaundice type (no bilirubinuria; faeces contained bilirubin and urobilin); the red blood-corpuscles showed a normal osmotic resistance, and hemolytic icterus can therefore be kept out. Very probable this patient's icterus has been the last remainder of a comparatively intense physiological icterus.

The anemia diminishes rather swiftly and disappears completely at last. The blood-picture at the age of eight months is altogether normal. The course of disease and the hematological findings object to the supposition of any leucemic disease. The first hematological aspect together with the milt-tumor shows a remarkable congruence with the form of infantile anemia that goes under the name of Jacksch-Hayem. I shall revert to a discussion hereof below.

Case 2. S. O. L., born June 26, 1930. The case has been observed at the infirmary of pediatrics of the Academic Hospital at Uppsala.¹ The first child. Full term birth. Weight at birth 4100 gr. Delivery by means of forceps-extraction, very difficult. After the delivery a slight, passing sinistral facial palsy. Suckled from the beginning exclusively. During the first four lifedays an insignificant rise of temperature, at most 38.

On July 7 it was noticed that the patient had grown very pale. No vomiting of blood, no loss of blood through the rectum noticed. At the date of admittance to the children's department the patient was very pale, showed signs of exsiccation. From the internal organs no sure signs of anything abnormal. On the navel dried blood. No enlargement of the milt. The blood examination of July 3 shows: Hemoglobin 35 per cent. Red blood-corpuscles 1.9 mill. White blood-corpuscles 14000. Mikrosedimentation reaction (Linzenmeyer) 63 mm. an hour. Differential count of the white blood-corpuscles: Neutrophile leucocytes 64 per cent. Eosinophile leucocytes 0,5 per cent. Basophile leucocytes. —. Small lymphocytes 31.5 per cent. Large lymphocytes 3.5 per cent. Large mononuclears and transitional forms 0.5 per cent.

The general condition remains during the next few days unchanged. The patient recieved saltsolution subcutaneously and bloodinjections intragluteally. The examination of the urine does not show anything pathological. No icterus.

July 8 the following blood values: Hemoglobin 35 per cent. Red blood-corpuscles 2.06 mill. White blood-corpuscles 30600. July 11 Wassermann in the blood negative. During the further progress no bleedings, no icterus.

July 16 the following blood values: Hemoglobin 80 per cent.

¹ For the right of publishing this case I am very much obliged to the chief of the clinic Department. Mr. I. Thorling, M. D., Professor at the University.

Red blood-corpuscles 3.88 mill. White blood-corpuscles 15000. Differential count: Neutrophile leucocytes 48.5 per cent. Eosinophile leucocytes 3.5 per cent. Basophile leucocytes 0.5 per cent. Small lymphocytes 39.5 per cent. Large lymphocytes 1.0 per cent. Large mononuclears and transitional forms 7 per cent. Single mikrocytes, polykromatic and basophile flecked red blood-corpuscles.

The patient in the following course of disease rather well. August 4 the following blood status: Hemoglobin 80 per cent. Red blood-corpuscles 3.9 mill. White blood-corpuscles 12600.

Slow increase of weight, vomits rather often; general condition not altogether satisfactory.

August 18 the following blood status: Hemoglobin 65 per cent. Red blood-corpuscles 4.12 mill. White blood-corpuscles 9200. Differential count: Neutrophile leucocytes 11.5 per cent. Eosinophile leucocytes 7.5 per cent. Basophile leucocytes 2.0 per cent. Small lymphocytes 61.5 per cent. Large lymphocytes 6.0 per cent. Large mononuclears and transitional forms 11.5 per cent.

August 26 has been put down that during the last weeks the increase of weight has been good, and that the patient has vomited a few times. Behind the sternocleido on both sides several lymphatic glands in a size varying from that of a pea to that of a bean. From the internal organs nothing remarkable.

September 4 the following blood status: Hemoglobin 70 per cent. Red blood-corpuscles 4.0 mill. White blood-corpuscles 14000. Mikrosedimentation reaction 24 mm. an hour.

Mid-September purulent otitis; in other respects well; discharged on September 16.

Returned to the hospital on September 23 in consequence of symptoms of dyspepsia combined with a certain inertness. Otherwise the examination showed nothing abnormal. The blood status was on the same day: Hemoglobin 90 per cent. Red blood-corpuscles 4.23 mill. White blood-corpuscles 18400. Differential count: Neutrophile leucocytes 19.0 per cent. Eosinophile leucocytes 1.0 per cent. Basophile leucocytes —. Small lymphocytes 65.0 per cent. Large lymphocytes 2.0 per cent. Large mononuclears and transitional forms 13 per cent.

The patient rallied quickly and the blood values have then remained normal. The differential counts are founded on about 200 counted cells at each examination.

Discussion: The case relates to a full termed child, who on its fifth day of life presents a pronounced paleness together with signs of exsiccation. The first examination of the blood, undertaken on the seventh day of life, shows a strongly marked

anemia, index somewhat below 1, besides a preponderatingly neutrophile leucocytosis, that reaches its maximum on the twelfth day of life. The anemia very rapidly decreases and an extremely active regeneration of the blood has apparently taken place from the seventh to the twentieth day of life. There is regrettably no microscopic examination of the red blood picture during this time. The clinical investigation has given no support for the conjecture of any bleeding having caused the anemia. No indicatives for making a diagnosis of lues (Wassermann negative, no typical alterations of skin or viscera, the course of the disease.) The blood picture, as well as the non-existent enlargement of liver and milt and the course of the disease, permit the exclusion of leuchemia. The absence of icterus at the time of the most strongly pronounced anemia and the absence of any enlargement of milt object to the diagnosis of hemolytic icterus (unfortunately no osmotic determination of the resistance of the red blood-corpuscles has been performed in this case).

Comments: In both cases above related anemic states lie before us, that have come early during the infantile age. In the second case the anemia was proved and of a decided degree on the fifth day of life. In case 1 the anemia was ascertained only at the age of about one month. Probably it had existed for a rather long time already. Irrespectively of this I consider the cases should be put together with the ones already observed in the newly born period. Even at the age of one month anemic states without evident symptoms of other diseases are very rare; and there is certainly no fundamental difference between the anemia proved at this age and that of the newly born period in a closer sense. It has not been possible to establish with certainty a manifest cause of the anemia, e. g. bleeding, luetic or other severe infection. Therefore it may be permitted to say that the anemia constitutes the principal point of the disease picture in both cases. As those introductorily referred to these cases without doubt deserve to be called »primary» anemia. Yet a scrutiny of some of the observational findings seems to give

some guidance in estimating the etiology. In both cases there was a strongly pronounced leucocytosis. In case 1, examined only at the age of one month, the physiological leucocytosis, met with during the newly born period, may at that date be excluded. At the first examination of the blood the leucocyte value obtained was about 30000, but this number suffers from a considerable erroneousness, owing to the great quantity of nucleate red blood-corpuscles in the circulating blood at this date. The usual method of estimating the number of leucocytes makes no account of the fact, that all nucleate particles of the blood are included in the leucocyte count. I regret not to be able to offer any correction of the error with help of the blood-films as all these from the first opportunity of examination have been thrown away. But even if the number 30000 is taken with all due allowance, there has probably been a rather considerable leucocytosis. At the next following investigation into the amount of the white blood-corpuscles the number was about normal, but as late as on October 8 there is a distinct leucocytosis of 16000. It seems to me that this leucocytosis goes to prove that there has been an infectious state. In cases of anemic states in general during the infantile age e. g. the anemia of prematurely born children, one does not — allowance made for complicating infections — obtain so high values of the white blood-corpuscles, but rather a tendency to leucopenia (Lichtenstein). Besides the number of leucocytes the high value of the sedimentation reaction, unfortunately performed only on November 6, argues in favour of an infectious state.

In case 2 there was also, at least at an examination on the twelfth day of life, a considerable leucocytosis of about 30000. Regrettably there do not exist any data from an investigation into the blood film performed at this time, when very likely a vivid regeneration of red blood-corpuscles has begun to take place. The leucocyte value is therefore probably too high. Besides the patient at this date had daily subcutaneous injections of salt solution, a fact that must be considered able to originate a leucocytosis. The physiological

leucocytosis does not at this date attain so high values. In Luca's, and collaborators examinations of the blood picture during the newly born period the highest leucocyte values of peripheral blood are 21000, and on the twelfth day of life the highest values are 12—18000. Though regarding these numbers the same allowances must be made as regarding the corresponding ones of case 1, they undoubtedly give countenance to the notion that there may have been an infectious state. The very high value of the sedimentation reaction (63 mm. in one hour) on the seventh day of life tends to the same conclusion.

Thus, though with no binding argumentation, I arrive at the conclusion that certain circumstances favour the belief that there have been infectious states in both cases, communicated by me. Infectious states are acknowledged causes of anemia, in all ages, but especially in infancy. Esp has held forth that sepsis in newborn children, with the exception of particularly foudroyant cases, occasions a pronounced anemia. The same holds good of other infectious states, e. g. pyelitis. In the two cases here described, it has not been possible to prove any distinct infectious focus in the throat, bronchial tube, lungs, navel, or urinary organs. However, this cannot be said to clash with the hypothesis of an infectious state. On the whole infectious foci are often difficult to point out during earliest infancy. Even the absence of fever need not be in contradiction to infection. Especially during early infancy fever cannot be said to belong to the obligatory signs of an infectious state. Nothing in the process of the two described cases seems therefore positively to contradict the existence of an infectious state. Nor does anything contradict the supposition of an infectious state possibly being a reasonable cause of the averred anemia. The supposition of a causal, not endogenously conditioned element being the cause of the anemia in these two cases, seems to be the most reasonable explanation of the matter, an opinion pronounced already in the introduction of this paper.

It deserves to be held forth that in the two cases the treatment of the anemia has not been particularly incisive. The improvement, very rapid in case 2, shows good powers of reaction and good reserve strength of the hematopoietic apparatus. In debile infants with such a pronounced anemia as in the cases above discussed, the powers of regeneration will generally be much less good (Lichtenstein).

Although it is not necessary to presume a similar etiology to hereto appertaining cases the picture of the blood in the earlier reported cases deserves to be looked into with regard to the possibility that even in these cases there may have been some infectious agent present. Donally's, Sanford's, Bonar's, Sidbury's, and Greenthal's cases all show high leucocyte value and in some of the other cases the values are higher than those of the physiological leucocytosis during the newly born period. Also in several of these cases the including of the nucleate red blood-corpuscles in the sum is calculated to impair the virtue of the leucocyte value. Sanford's very high value even on the first day of life is remarkable. If the leucocytosis observed in this case has been the result of an infectious state, it is necessary to assume this having sprung up in the foetus even.

The temporary enlargement of the milt observed in several cases, as in my case 1, may, without any difficulty, be put in connection with an eventually infectious state, but of course it may also be connected with the anemic state itself. The icterus sometimes observed, present also in my case 1, has in all probability been the ordinary icterus neonatorum. In the introductory part of this paper I have already expressed the opinion that the circumstances in Ehrmann's case go to prove a hemolytic icterus.

The case 1 shows a very close conformity to the picture of disease, which in literature goes under the name of Jacksch-Hayem's anemia. Besides by the anemia itself, which is as a rule of the hyperchromatic kind, but which is sometimes hypochromatic, this disease is characterized by an enlargement of the milt, eventually also of the liver, by leucocytosis, often

to a degree that makes one suspect leucemia, and by the appearance of youthful forms of the red blood-corpuscles, even megaloblasts in the circulating blood. Also aniso- and poikilocytosis are usually present.

All these signs have been observed at the first examination in case 1. Some authors, e. g. Achenheim and Benjamin, used to put the Jacksch-Hayem's anemia in an almost obligatory connection with rachitis. In the case at issue both the age and the clinical findings, the X-ray examination of the skeleton included, speak against any such diagnosis of the disease. By others in the case of Jacksch-Hayem's anemia leucemic states are supposed to be present. Also this eventuality can in case 1 be excluded, as is already held forth. There has been much discussion about the relation of the Jacksch-Hayem's anemia to other forms of anemia and the separating limits. Some have characterized it as a disease *sui generis*; others have been inclined to cancel the conception of disease itself. It cannot be denied that the term in question marks a whole complex of very characteristic symptoms, though this in all sorts of transitional forms is connected with the ordinary »uncomplicated» anemic states during infancy (Finkelstein). Naegeli has characterized the Jacksch-Hayem's anemia as a specially biologic mode of reaction on the part of the infantile organism in consequence of any injuriousness of infectious, toxic, alimentary or other kind causing the anemia. The case of this sort, communicated here, and the etiological interpretation thereof, which I have tried to give, agrees well with Naegeli's characteristic. Also its non-malignant course of development is in conformity with what has often been observed in cases of anemias of the Jacksch-Hayem's type.

Summary.

1. The author gives an account of what has been written on previous cases of »primary» anemia in the newly born period and during earliest infancy, and gives a report of two analogous cases from his own experience. In both cases the patient recovered.

2. The pathogenesis of the anemia is discussed. The author arrives at the conclusion that in both cases here published the supposition of a casual infectious state as its cause gives the simplest and most probable explanation of its genesis and of the observations done during its course.

3. In case 1 a pronounced Jacksch-Hayem's complex of symptoms was present.

References.

- ASCHENHEIM and BENJAMIN, *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, Vol. 105, 1912, p. 470.
- BLACKFAN, K. D., BATY J. M., and DIAMOND, L. K., *The Anemias of Childhood*, Oxford University Press, 1930, vol. 9, p. 545 (cit. after Pasachoff a. Wilson).
- BONAR, B. E., *Amer. Journ. of Diseases of Children*, Vol. 33, 1927, p. 226.
- CANINO, R., *Pediatrics*, Vol. 35, p. 1200 (cited after Gelston a. Sappington).
- DONALLY, H. H., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 27, 1924, p. 369.
- ECKLIN, T., *Monatschr. f. Kinderheilk.*, Vol. XV, 1919, p. 425.
- EHRMANN, E. W., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 37, 1929, p. 138.
- ESP, E., *Norsk Magazin f. Laegevidenskaben*, Vol. 89, 1928, p. 1121.
- FINKELSTEIN, H., *Berliner Klin. Wochenschr.*, Jahrg. 48: 2, 1911, p. 1829.
- FOOTE, J., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 39, 1930, p. 1302.
- GELSTON, C. F. and SAPPINGTON, E. E., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 39, 1930, p. 807.
- GRULEE, C. G., *Nebraska Med. Journ.*, Vol. 14, 1929, p. 97 (cit. after Pasachoff a. Wilson).
- HAPP, W. N., *Arch. of Pediatrics*, Vol. 47, 1930, p. 171.
- MC CLELLAND, J. E., *Abstr. in American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 35, 1928, p. 732 (cit. after Pasachoff a. Wilson).
- LICHTENSTEIN, A., *Svenska Läkaresällskapets handl.*, Vol. 43, 1917, p. 1533.
- LUCAS, W. P., BRADFORD, F. D., HOOBLER, H. R., COX, A., JONES, M. R. and SMYTH, F. S., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 22, 1921, p. 525.
- NAEGELI, O., *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, Berlin u. Leipzig, 1931.
- PASACHOFF, H. D., and WILSON, L., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 42, 1931, p. 111.
- SANFORD, H. N., *American Journ. of Diseases of Children*, Vol. 30, 1925, p. 19.
- SIDBURY, J. B., *Journ. of the American Medical Ass.*, Vol. 89, 1927.
- SÜSSTRUNK, G., *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, Vol. 38, 1924, p. 587.

Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck.

Mitteilung XXIV.

Der k. o. D. des Blutes während der ersten Lebensjahre des Menschen.

Von

ESKIL KYLIN.

Verschiedene Forscher konnten feststellen, dass der kolloidosmotische Druck bei gesunden, erwachsenen Menschen recht konstant binnen enger Grenzen liegt. So fanden SCHADE und Mitarbeiter im Venenblut Variationen zwischen 289—372 mm H_2O mit einem Mittelwert von 340 mm.; GOVAERTS 350—400 mm. H_2O , IVERSEN und NAKAZAWA 325—401, Mittelwert 362, BARATH 320—360, KYLIN 300—375, Mittelwert 337 mm. H_2O . Im Arterienblut fand BARATH Werte zwischen 335—385 und KYLIN 310—385, Mittelwert 343 mm H_2O .

Durch frühere Forschungen wissen wir, dass der k. o. D. des Blutes durch seinen Gehalt an Eiweiss bestimmt wird (GOVAERTS und FARKAS). Hierbei spielen die feindispersen Eiweissmoleküle wie Albumin und Globulin die wichtigere Rolle. Das Fibrinogen dagegen soll nach erwähnten Forschern keinen bestimmaren k. o. D. ausüben.

Bei den Untersuchungen über den k. o. D. des menschlichen Blutes, die mich seit 4 Jahren beschäftigen, erschien es mir der Vollständigkeit wegen notwendig, den k. o. D. und den Eiweissgehalt des Blutes während der ersten Lebensjahre

festzulegen. Diesen Zweck verfolgend habe ich an 39 Kindern (von der Geburt bis zum Alter von 7 Jahren) den k.o.D. und den Eiweissgehalt des Blutes bestimmt.

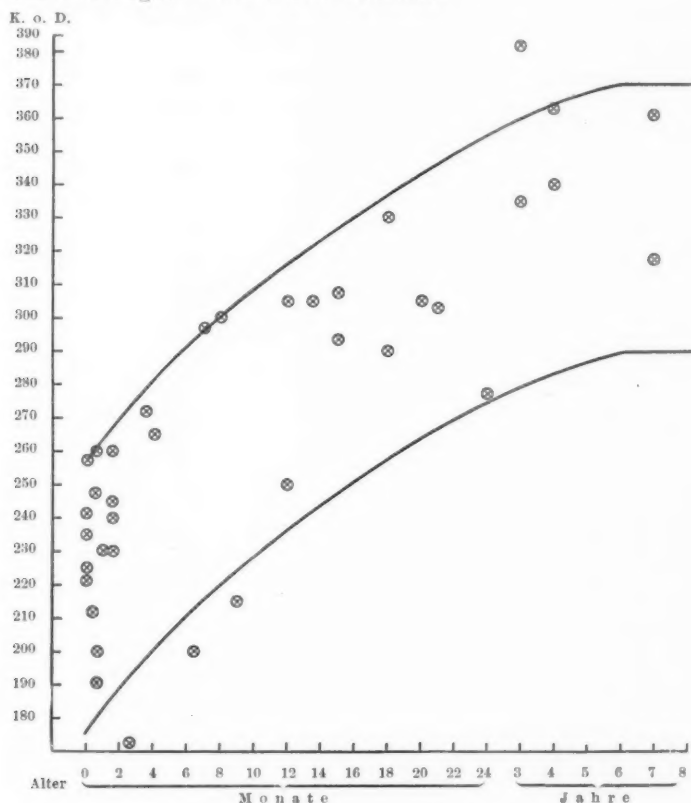


Abbildung 1. Kolloidosmotischer Druck.

Aus der Literatur sind mir keine Untersuchungen dieser Art an Menschen bekannt. An Tieren dagegen sind solche Untersuchungen von einzelnen Forschern ausgeführt worden. So fand HOWE¹ bei jungen Kälbern niedrigere Eiweisswerte

¹ HOWE: *Physiol. Rev.* 5. 439.

11-32255. *Acta pædiatrica*. Vol. XIV.

als bei ausgewachsenen Kühen. CLARK und HOLLING¹ konnten an jungen Hunden diesen Befund bestätigen. C. und H. fanden weiter, dass der k.o.D. dem Eiweissgehalt entsprechend

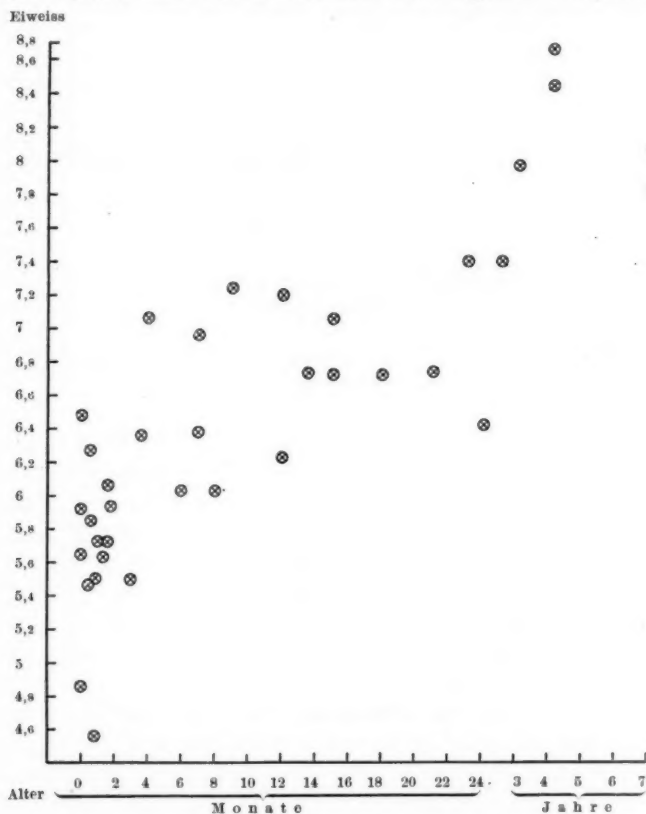


Abbildung 2. Eiweissgehalt.

gesenkt war. Noch weiter fanden sie, dass der Eiweissgehalt während der ersten 40 Lebenstage schnell, während der nächsten 20—30 Tage langsamer stieg um nach dieser Zeit den Normalwert für ausgewachsene Tiere zu erreichen. Ungefähr

¹ CLARK and HOLLING: Journ. of Physiol. 63. 305.

parallel der Steigerung des Eiweissgehaltes stieg auch der k. o. D., um nach 60—70 Tagen den Normalwert ausgewachsener Tiere zu erreichen.

Eigene Untersuchungen.

Bei dieser Untersuchungsserie war es nicht immer möglich Nüchternproben zu entnehmen, da die Kinder so häufig während

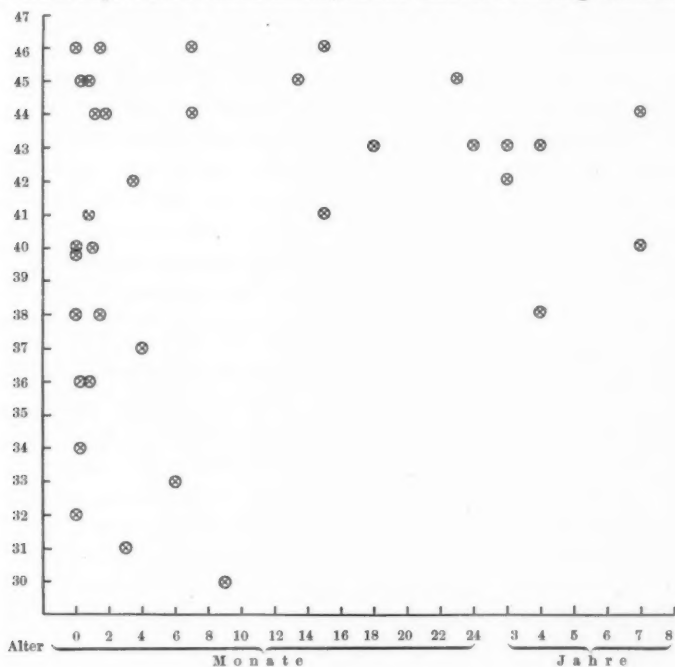


Abbildung 3. K. o. D./Eiweiss.

des Tages Nahrung zu sich nehmen. Durch frühere Untersuchungen konnte ich jedoch zeigen, dass die Nahrungsaufnahme keinen nennenswerten Einfluss auf den k. o. D. des Blutes ausübt.

Der k. o. D. wurde nach der Methode KROGH und NAKAZAWA II bestimmt und zwar habe ich immer Doppelbestim-

mungen ausgeführt. Der Unterschied zwischen beiden Bestimmungen überschritt nie 10 mm H_2O . Die angegebenen Werte sind das Mittel aus beiden Bestimmungen.

Der Eiweissgehalt wurde mit dem Pulfrichschen Refraktometer bestimmt.

Mein Material besteht aus 39 Kindern im Alter von 0 Tagen bis 7 Jahren. In einem Fall wurde die Bestimmung an einem zwei Monate zu früh geborenen Kind vorgenommen.

Das Material ist zu Diagramm 1—3 zusammengestellt.

Diagramm 1 zeigt das Verhalten des k. o. D.s, Diagramm 2 des Eiweisses und Diagramm 3 des k. o. D. pro g Eiweiss.

Mein Material bestätigt den Befund von CLARK und HOLLING. Bei Neugeborenen liegt sowohl der k. o. D. als auch der Eiweissgehalt bedeutend niedriger als bei Erwachsenen. Die Werte bei Kindern unter 2 Monaten schwanken zwischen 200—270 mm H_2O . Während der ersten 6—12 Lebensmonate steigt dann sowohl der Eiweissgehalt als auch der k. o. D. rasch an und erreicht nach Vollendung des ersten Lebensjahres ungefähr den Normalwert. Bemerkenswert ist vielleicht, dass die k. o. D.-Werte bei Kindern zwischen einem und zwei Jahren im Bereich niedriger Normalwerte zu liegen scheinen. Unternormale Werte werden nur selten festgestellt, sowie auch die obere Grenze des Normalen nie erreicht wird.

Erwähnenswert ist, dass bei einem zwei Monate zu früh geborenen Kind sowohl der k. o. D. als auch der Eiweissgehalt sehr niedrig lag, k. o. D. 185 mm H_2O , Eiweissgehalt 4,25 %. Ob dieser Befund zufällig war, oder ob beim Foetus der k. o. D. und der Eiweissgehalt des Blutes noch niedriger liegt als bei Neugeborenen ist noch zu erforschen.

Der k. o. D. pro g Eiweiss schwankt bei dieser Untersuchungsserie zwischen 30 und 46. Die Werte liegen durchschnittlich niedriger als diejenigen, die ich früher für Erwachsene fand. Die Mehrzahl der Werte liegt indessen, wie wir aus Diagramm 3 ersehen, innerhalb derselben Grenzen, die ich früher für Erwachsene angab, 35—51 mit einem Mittelwert von 42.

Die Zusammensetzung der Eiweissfraktionen scheint also bei Kindern ungefähr dieselbe zu sein wie bei Erwachsenen.

Zusammenfassung.

1) Um das Verhalten des k. o. D. und des Eiweisses im Blute bei Kindern festzulegen, habe ich an 39 Kindern (vom Tage der Geburt bis zu 7 Jahren) den k. o. D. und Eiweissgehalt bestimmt.

2) Sowohl der k. o. D. als auch der Eiweissgehalt liegt bei Neugeborenen deutlich niedriger als bei Erwachsenen. Während der ersten zwei Lebensjahre steigen beide zum Normalwert für Erwachsene an.

3) Der k. o. D. pro g Eiweiss hält sich bei Kindern ungefähr in den Grenzen der Normalwerte für Erwachsene.

Literatur.

- SCHADE: Erg. inn. Med. Bd. 32.
GOVAERTS: Bull. Acad. méd. Belg. 1924.
IVERSEN und NAKAZAWA: Bioch. Z. Bd. 191.
BARATH: Z. kl. Med. Bd. 114.
KYLIN: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Bd. 161.
FARKAS: Z. exp. Med. Bd. 53.
HOWE: Physiol. Rev. 5.
CLARK and HALLING: Journ. of Physiol. Bd. 63.
KROGH und NAKAZAWA: Biochem. Z. Bd. 188.

Beitrag zur Kenntnis der Inkubationszeit bei der akuten, epidemischen Hepatitis.

Von

N. LINDQUIST.

Die schon von Dänen FLINDT (1890) ausgesprochene Meinung, dass der sog. katarrhalische Ikterus eine epidemische Leberkrankheit ist, die durch ein spezifisches infektiöses Agens hervorgerufen wird, ist jetzt, wohl vor allem infolge der Untersuchungen von LINDSTEDT, die herrschende Ansicht über die genannte Erkrankung. Die Konstatierung einer sicheren Inkubationszeit ist ja eine der wichtigsten Stützen für den infektiösen Charakter einer Krankheit, und über das Vorhandensein einer solchen Inkubationszeit beim »katarrhalischen Ikterus« herrscht volle Einigkeit unter den nicht besonders zahlreichen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben.

Über die Länge der Inkubationszeit sind die Ansichten indes geteilt, und die Angaben der verschiedenen Forscher gehen ziemlich stark auseinander. So sagt BLUMER, dass die Inkubationszeit, die gewöhnlich etwa 7—10 Tage betrage, auf 2 Tage herabgehen könne, berechnet nach Intervallen zwischen primären und sekundären Fällen, in denen die Expositionszeit bestimmt fixiert werden konnte. NIKOLAYSEN spricht von Fällen mit einer Inkubationszeit von »offenbar« nur wenigen Tagen, bisweilen betrage sie 3 Wochen und mehr. COCKAYNE gibt 4—10 Tage oder mehr an, gerechnet von einem Krankheitsfall zum nächsten, FOWLER bezeichnet als Regel weniger

als 10 Tage. Nach MORGAN und BROWN beträgt die Zeit wahrscheinlich nicht weniger als 5—6 Tage und kann 1 Monat erreichen. COSTA und TROISIER fanden im Anfang einer Epidemie eine Inkubationszeit von 7 Tagen, die allmählich auf 13 Tage beim letzten Fall der Epidemie stieg. Der Däne ULRIK stellte eine Zeit von 14 Tagen fest, SYLVEST »einige Wochen«, PINNIGER 14 Tage bis 3 Wochen. LINDSTEDT glaubt, dass die Inkubationszeiten für alle seine Fälle 14—28 Tage betragen, in einigen Fällen sei die Zeit theoretisch länger, das Minimum seien 10 Tage. FLAUM, MALMROS und PERSSON nennen eine Mindestzeit von 3 Wochen, aber in jedem Fall kann die Zeit 3 Monate überschreiten. SCHIFF und ELIASBERG geben 3—4 Wochen an. Der Amerikaner FORD hat in einer Diskussion nach einem Vortrag von BLUMER (siehe oben) darauf hingewiesen, dass die Inkubationszeit sehr lang sein könne; er hat »well marked cases« mit 30—40 Tagen Inkubation beobachtet. WALLGREN kommt ungefähr zu demselben Ergebnis wie LINDSTEDT, 2—4 Wochen, »unter der Voraussetzung, dass man ein einziges sicheres Beisammensein mit einer ikterischen Person bei einer bestimmten Gelegenheit als Gelegenheit der Infektion rechnen darf«. Diese Bedingungen sind in 9 Fällen erfüllt, die während einer Ikterusepidemie in Gotenburg im dortigen Kinderkrankenhaus behandelt worden sind oder dessen Poliklinik besucht haben.

Während der letzten Jahre ist die epidemische Hepatitis mehr sporadisch in Gotenburg aufgetreten, was für den einzelnen Fall verringerte Infektionsmöglichkeiten bedeutet, wodurch sich die Länge der Inkubationszeit bis zu gewissem Grade sicherer beurteilen lässt.

Nachstehend werden 5 Fälle aus dem Hepatitismaterial des Gotenburger Kinderkrankenhauses 1930—31 mitgeteilt, in denen die vermutliche Infektionsquelle, die Expositionszeit und der Zeitpunkt der Erkrankung so weit bekannt sind, dass sich der Zeitraum zwischen Infektion und Krankheitsausbruch mit der beschränkten Sicherheit, die in der Natur der Sache liegt, bestimmen lässt.

Fall 1. 5jähriger Knabe. Ein 10 Jahre alter Bruder erkrankte am 15.8. 30 und wurde vom 19.8—18.9. 30 im Gotenburger Kinderkrankenhaus wegen Hepatitis epidemica behandelt. Der jüngere erkrankte am 14.9. mit Fieber und Müdigkeit. Verlor den Appetit. Kein Erbrechen, keine Bauchschmerzen. Stuhl o.B. Die Farbe des Harns wurde erst am Aufnahmetage, dem 18.9. 30, festgestellt und war damals etwas dunkler als die von gewöhnlichem Urin. Pat. hatte zu Hause keine gelblich gefärbten Augen gehabt (hierauf hatte die Mutter im Hinblick auf die Krankheit des Bruders besonders geachtet). — Bei der Aufnahme kein Ikterus, Leber 1 Fingerbreit unter dem Rippenrande tastbar, Milz palpabel. Hammarstens Reaktion pos. Schmidts Probe pos. — Am 3. Tage nach der Aufnahme Gelbfärbung der Sklerae. Am 24.9 reichte die Leber 1—2 Fingerbreit unter den Rippenrand. Am 1.10 noch immer unbedeutender Ikterus der Sklerae. Leber = 24.9. Am 2.10 war Hammarsten neg. und am 8.10. wurde Pat. entlassen. Der Bruder ist die einzige bekannte Quelle für Ikterusansteckung.

Das Minimum der Inkubationszeit ist hier 27 Tage. Da man wohl mit der Möglichkeit rechnen muss, dass die Krankheit auch während der Inkubationszeit anstecken kann, wenigstens kurz vor ihrem Ausbruch (LINDSTEDT), beträgt das Maximum ungefähr 5 Wochen.

Fall 2. 4jährige Knabe. Eine 3jährige Schwester wurde am 8.9. 30 unter der Diagnose Hepatitis ac. in das Gotenburger Kinderkrankenhaus aufgenommen, nachdem sie 14 Tage matt und weinerlich gewesen war, gehustet und schlechten Appetit gehabt hatte. 2 Tage vor der Aufnahme ikterisch im Gesicht, farblose Fäzes und dunkler Urin. Entlassen am 8.10. In den letzten Septembertagen begann der Bruder sich unwohl, müde und matt zu fühlen. Am 1. Okt. Ikterus. Am 2.10. dunkler Urin, farblose Fäzes. Die Temperatur wurde nicht gemessen. Keine Bauchschmerzen. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus am 3.10. waren die Sklerae unbedeutend ikterisch, Hautfarbe blass. Die Leber wurde 1—2 Fingerbreit unter dem Rippenrande getastet, die Milz war nicht palpabel. Der Harn enthielt Gallenfarbstoff, Schmidts Probe pos. Keine subjektiven Beschwerden. Am 9.10. kein Ikterus, Leber 1 Fingerbreit palpabel. Hammarsten neg. Entlassen am 20.10. Keine andere bekannte Ansteckungsquelle.

Auch hier wird mit Ansteckungsmöglichkeit während der letzten Tage der Inkubationszeit gerechnet, das längste Intervall würde dann reichlich 5 Wochen, das Minimum 3 Wochen betragen.

Fall 3. 9jähriges Mädchen. Eine 4jährige Schwester erkrankte ungefähr am 7.1. Angegriffen, schlechter Appetit. Eine Woche später Fieber, Erbrechen. 18.1. Ikterus. Am 19.1. dunkler Urin und farblose Fäzes. Am 21.1. Aufnahme in das Göttenburger Kinderkrankenhaus, von wo Pat. am 1.2. wegen Morbilli ins Epidemische Krankenhaus überführt wurde. Das 9jährige Mädchen begann am 8.2. sich schlecht zu fühlen und Kopfschmerzen zu bekommen. Matt und müde. Fieber. Übelkeit, kein Erbrechen. Keine Bauchschmerzen. Dunkelbrauner Harn. 15.2. Ikterus. Am 16.2. Aufnahme ins Göttenburger Kinderkrankenhaus. Deutlicher Ikterus der Haut und Sklerae. Leber 2 Fingerbreit unter dem Rippenrand tastbar, Milz nicht palpabel. Hammarsten pos. Schmidts Probe pos. Keine subjektiven Beschwerden. Keine andere Infektionsmöglichkeit bekannt als durch die Schwester. Inkubationszeit höchstens ca. 5 Wochen, mindestens 19 Tage.

Fall 4. 5jähriger Knabe. Ein 7jähriger Bruder erkrankte am 4.8. 30 mit Erbrechen und Magenschmerzen in der Nabelgegend. Am folgenden Tage Aufnahme in die Chirurgische Abteilung des Göttenburger Kinderkrankenhauses wegen »Appendizitis?« Am 9.8. Ikterus, farblose Fäzes und dunkler Urin, weshalb Pat. in die Medizinische Abteilung verlegt wurde. Als er am 18.8. von dort entlassen wurde, wies er noch immer unbedeutenden Ikterus auf. — Am 30.8. erkrankte der jüngere Bruder mit Erbrechen, am nächsten Tage Ikterus. Am 2.9. in der Poliklinik des Göttenburger Kinderkrankenhauses intensiver Ikterus, Leber 2 Fingerbreit unter dem Rippenrand tastbar. Milz nicht palpabel. Stuhl grau, Harn dunkel. Hammarsten pos. (Isolierung zu Hause). Keine sonstige Ansteckungsquelle bekannt.

Inkubationszeit höchstens etwa 1 Monat, mindestens 26 Tage. In diesem Fall hat man indes auch mit der Möglichkeit zu rechnen, dass der jüngere Bruder angesteckt worden sein kann, nachdem der ältere, noch immer mit unbedeutendem Ikterus, aus dem Krankenhaus entlassen worden war; alsdann würde das Intervall zwischen der Infektion und dem Ausbruch der Krankheit 12 Tage oder weniger betragen. Die bei Annahme der ersten Alternative vorliegende zeitliche Übereinstimmung mit den vorgenannten Fällen kann ja möglicherweise dafür sprechen, dass die Ansteckung übertragen wurde, bevor der Bruder ins Krankenhaus kam. COCKAYNE äussert die Ansicht, dass der Patient fast sicher aufgehört hat, infektiös zu sein, wenn sich Ikterus zeigt. Dies ist natürlich keine feste Regel. So erwähnt z. B. PINNIGER ein paar Fälle, die nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, bei voller subjektiver Gesundheit und ohne Spur von Ikterus, infektiös

waren und andere ansteckten. Der folgende Fall zeigt, dass eine epidemische Hepatitis mindestens noch 14 Tage nach dem Ausbruch der Krankheit kontagiös sein kann.

Fall 5. 1 Jahr 5 Monate alter Knabe. Eine Tante erkrankte am 30.8. 1930 an Hepatitis ac. 14 Tage später besuchte Pat. die Tante zum erstenmal. Am 7.10. hatte er dunklen Urin, am 11.10. ikterische Sklerae. Am 13.10. bei Besuch der Poliklinik des Gotenburger Kinderkrankenhauses, deutlicher Ikterus, Hammarsten pos. Die Leber wurde 3 Fingerbreit, die Milz 1 Fingerbreit unter dem Rippenrand getastet. Am 20.10. war der Ikterus fast verschwunden, Hammarsten neg. Leber und Milz wie vorher. Am 27.10. kein Ikterus, Harn hell, Leber 1 Fingerbreit tastbar. Keine andere Ansteckungsquelle bekannt.

Inkubationszeit höchstens 26 Tage. Vermutlich beträgt die Mindestzeit nicht viel weniger, da man wohl annehmen muss, dass die Kranke mit jedem Tage weniger infektiös wurde. Einen absolut sicheren Beweis für den ansteckenden Charakter einer Person während des Verlaufs der Krankheit liefert dieser Fall jedoch nicht, wenn man mit COCKAYNE annimmt, dass im Zimmer eines Hepatitiskranken aktives Virus zurückbleiben kann. Andererseits sind MORGAN und BROWN der Ansicht, dass persönliche Berührung für die Übertragung der Ansteckung erforderlich ist.

Die maximale Inkubationszeit für die fünf Fälle liegt also zwischen 26 Tagen und reichlich 5 Wochen. In den drei ersten Fällen hat man eine Minimalzeit von 27 Tagen, 3 Wochen bzw. 19 Tagen. Fall 4 hat eine wahrscheinliche Mindestzeit von 26 Tagen, aber 12 Tage oder weniger ist nicht sicher ausgeschlossen. Im 5. Fall beträgt das kürzeste Intervall aus den angegebenen Gründen sicher nicht viel unter 3 Wochen.

Es liegt in der Natur der Sache, dass sich gegen diese Ziffern eine Reihe theoretische Einwände erheben lassen, und schlüssige Beweise für die Exaktheit einer angenommenen Inkubationszeit dürften sich schwer führen lassen. Da die meisten Autoren bei Beurteilung der Inkubationszeit dieselben Prinzipien befolgt haben, dürften die mitgeteilten Ziffern als wenn auch bescheidener Beitrag zum Vergleichsmaterial von Interesse sein.

Literaturverzeichnis.

- BLUMER, The Journ. of Amer. Med. Ass., Vol. 80.
—, „ „ „ „ „ „ „ 81.
COCKAYNE, The Quart. Journ. of Med., Vol. VI, 1912—13.
COSTA u. TROISIER, Ann. de Med., Bd 16, 1924.
FLAUM, MALMROS u. PERSSON, Act. Med. Scand., Suppl. XVI.
FOWLER, cit. nach Cockayne.
FORD, Diskussion nach Vortrag von Blumer (s. o. Vol. 80).
LINDSTEDT, Act. Med. Scand., Vol. LI, 1919.
—, Münch. Med. Wschr., 1923.
MORGAN u. BROWN, Reports on Publ. Health a. Med. Subj., Nr. 42.
NIKOLAYSEN, Dtsch. Med. Wschr., 1904.
PINNIGER, Brit. Med. Journ., 1911.
SCHIFF u. ELIASBERG, Mntsch. f. Khlk., Bd. 25.
SYLVEST, Ugeskrift f. Læger, 1926.
ULRIK (Ugeskr. f. Læger 1896), cit. nach Sylvest.
WALLGREN, Act. Ped., Vol. IX, Suppl. II.
-

Weitere Erfahrungen mit den Isolierzelten.

Von

I. JUNDELL.

In Acta paediatrica, Vol. VIII, 1928—1929, habe ich »Eine einfache Anordnung zur Verhinderung familiärer und nosocomialer Infektionen« beschrieben. Ich habe die dort angegebene Anordnung, eine Isolierzeltanordnung, weiter geprüft, indem die fragliche Zeltanordnung in einigen Sälen meiner Klinik seitdem und bis zum heutigen Tage fortdauernd gebraucht worden ist zu Isolierung von aufgenommenen Kindern. In der gegangenen Zeit habe ich nun teils eine Reihe Beobachtungen gemacht über die Möglichkeit durch diese Isolierzelte die Verbreitung von Infektionen im Krankenhause zu verhindern, teils auch einige Erfahrungen gesammelt, die mich veranlasst haben, gewisse Veränderungen in der Anordnung der Zelte vorzunehmen.

Die Veränderungen in der Zeltanordnung sind folgende. (Der für die Frage interessierte Leser muss, um den nachstehenden Angaben folgen zu können, den Aufsatz in dem zitierten Band der Acta bei der Hand haben.)

Zuerst wurde das Zellophan gegen Glas ausgetauscht und zwar deshalb weil das Zellophan, nachdem es einige Zeit als Zeltfenster gedient hat, doch zu leicht platzt und oft ersetzt werden muss, was teils kostspielig wird teils dem Pflegepersonal recht viel Arbeit verursacht. Bei diesem Austausch gegen Glas wurde jedes grosse Zeltfenster durch ein Kreuz von Holzribben in 4 kleinere Fenster geteilt. Alle diejenigen

Wandteile sowie das Dach und die Thüren der Zelte, welche früher aus Verbandgase mit zwischengelegtem Zeltstoff hergestellt wurden, werden jetzt aus Gewebe hergestellt, das für gewöhnliche Hemder oder Laken benutzt wird (ein nicht zu dickes »Madapolam«) und zwar in doppelter Schicht. Die Befestigung des Gewebes an das Holzgerüst geschieht jetzt mit Weizenmehleleister. Alle Wattedichtungen sind fortgelassen. Die Dichtung zwischen den unteren Zelträndern und dem Boden werden mit einer gut haltbaren wachsartigen Paste ausgeführt. Der untere Rand der als Türen benutzten Vorhänge wird durch einen Sandzylinder dicht gegen den Boden gehalten. Dieser Sandzylinder wird so hergestellt, dass der untere Rand der Vorhänge so gefaltet und genäht wird, dass er einen ungefähr daumendicken Kanal bildet, der mit Sand gefüllt wird.

In meiner vorigen Mitteilung erwähnte ich, dass die Analysen der Luft der Zelte ganz befriedigend ausgefallen sind. Später haben teils ich selbst, teils mein assistent Dr. SYLVAN auch durch vergleichende Bestimmungen der Katazahlen in- und ausserhalb der Zelte gefunden, dass die Luft in- und ausserhalb derselben keinen nennenswerten Unterschied zeigt. Trotzdem werden aber die Zelte der Klinik jetzt gelüftet durch ein aus dünnen Holzbrettern gebautes Kanalsystem, welches die Luft der Zelte durch das nächstliegende Fenster nach aussen führt und zwar mit Hülfe eines elektrischen Ventilators.

Die Effektivität der Zelte ist ab und zu bakteriologisch in der im früheren Aufsatz beschriebenen Weise geprüft worden. Hier kann zugefügt werden, dass es geeignet ist, bevor man ein Gewebematerial zu Zeltwänden etc. benutzt, dasselbe auf bakteriologischer Durchlässigkeit zu prüfen. Dies geschieht in folgender einfacher Weise. Petri'schalen mit Agar werden ohne zugehörigem Deckel in etwas grössere Porzellanschalen hineingestellt. Diese werden dann mit eben demjenigen Material gedeckt, welches geprüft werden soll. Nachdem das Gewebe sorgfältig um den Rand der Porzellanschalen zugebunden worden ist, sprayt man in einer gewissen Entfernung von dem Gewebe eine feinste Dusche von

Prodigiosuskultur über das Gewebe. Abwechselnd mit dieser Dusche treibt man mit einem Doppelballon die Luft über dem Gewebe gegen dasselbe. Nebestehende offene Petri'schalen dienen als Kontrollen. Nachdem man 5 oder 10 Minuten so gearbeitet hat, lässt man die Porzellanschalen eine halbe Stunde stehen und bringt sie dann in ein anderes Zimmer. Hier wird das Gewebe vorsichtig entfernt, die Petri'schalen werden mit ihrem Deckel versehen und dann zusammen mit den Kontrollplatten während einiger Tage in Dunkel bei Zimmertemperatur hingestellt und dann untersucht.

In meiner vorigen Mitteilung erwähnte ich, dass diese Zeltanordnung im Stande war sogar die Verbreitung von Varizellen unter Kindern im selben Saale zu verhindern. Indessen ist zu bemerken, dass es sich bei diesen Beobachtungen um experimentelle Anordnungen handelte. Eine einzige Pflegerin hatte die fraglichen Kinder zu besorgen und sie war im voraus genauestens instruiert worden. Dies ist aber nicht dasselbe, wie eine Varizellenübertragung zu verhüten bei gewöhnlicher täglicher Routinearbeit, wo das Pflegepersonal oft wechselt und wenigstens teilweise nicht genau in der Technik der Infektionsverhütung geschult worden ist. Die Erfahrung lehrte mich auch bald, dass die Varizellenübertragung in der Anstalt unter den letztgenannten Verhältnissen sich nicht verhüten lässt.

Wichtiger als die Frage, ob sich Varizellenübertragung unter den Kindern desselben Krankensaales durch die Zeltanordnung sich verhüten lässt, ist die Frage, ob dadurch Influenza- und Grippeansteckungen wenigstens in absehbarem Maasse verhindert werden können. Diese Frage hoffe ich später auf Grund des vorliegenden Materiales vielleicht bearbeiten zu können. Jetzt will ich nur einige Erfahrungen mitteilen, die mir zur Verfügung stehen im Bezug auf Masern und Keuchhusten. Diese Beobachtungen zeigen, dass das beschriebene Zeltsystem bei gewöhnlicher täglicher Routinearbeit und ohne ganz besondere Instruktionen und Übungen für das Pflegepersonal im Stande ist, die Verbreitung von Masern und Keuchhusten unter den Kindern im selben Krankensaale zu verhindern.

Betreffs der Masern geht dies deutlich aus den Tafeln I—IX hervor (Die gestrichelten Linien an den Tafeln repräsentieren die als Türen dienenden Vorhänge der Zelte. Die Pfeilen deuten den Eingang zu den Sälen an). Jede dieser Tafeln repräsentiert einen Krankensaal mit seinen Zelten (in jedem Zelt 1 Bett). Jede Tafel gibt deutlich den Primärfall an sowie die Kinder, welche, falls die Zelte nicht da gewesen wären, wohl von dem Primärfall infiziert worden wären. Wo auf einem Bette nur eine Ziffer steht, ohne von anderen Angaben begleitet zu sein, bedeutet dies, dass es sich hier um ein Kind handelte, das die Masern schon durchgemacht hatte und deshalb immun war. (In den Tafeln X und XI sind in entsprechender Weise Kinder bezeichnet, die vor der Aufnahme Keuchhusten durchgemacht hatten.) Wo die Ziffer von Angaben begleitet sind, bedeutet dies, dass das betreffende Kind, soweit es möglich zu erforschen war, nicht früher Masern bezw. Keuchhusten durchgemacht hatte.

Eine Zusammenstellung des Materials zeigt, dass während des ersten Quartales von 1932 insgesamt 9 Primärfälle von Masern in der Klinik gepflegt worden sind, wobei zu bemerken ist, dass in der Stadt Stockholm zu dieser Zeit eine aussergewöhnlich ausgedehnte Masernepidemie herrschte. Die 9 Fälle bekamen ihr Masernexanthem zu folgenden Zeiten: $\frac{6}{1}$, $\frac{23}{1}$, $\frac{10}{2}$, $\frac{17}{2}$, $\frac{25}{2}$, $\frac{27}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{5}{3}$ und $\frac{11}{3}$. 8 dieser Fälle wurden offenbar während des Inkubationsstadiums aufgenommen. Bei dem 9. Fall (dem Kinde *a* der Tafel VIII, welches identisch ist mit dem Kinde *a* der Tafel IX) liegen die Verhältnisse aber anders und zwar in ganz eigentümlicher Weise. Ehe ich darauf eingehe sei aber folgendes bemerkt. Die Angaben »ein und aus« an den Tafeln bedeuten, dass das Kind bei den neben diesen Worten stehenden Tagen *in das Zelt* hineingebracht bzw. daraus herausgebracht wurde. Diese Tage für das Einbringen bzw. Ausbringen des Kindes können identisch sein mit den Zeiten für die Aufnahme des Kindes ins Krankenhaus bzw. für die Entlassung des Kindes aus dem Krankenhaus, brauchen es aber nicht zu sein. Das Kind kann zum Beispiel von einem anderen Saale des Krankenhauses,

Krankensaal in Abt. II.

TAFEL I.

1. Geb. $\frac{28}{4}$ 31 Ein $\frac{28}{2}$ 32 Aus $\frac{20}{3}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Eranth.</i> $\frac{27}{2}$ 32 Alter 10 Mon.	1. Geb. $\frac{25}{11}$ 30 Ein $\frac{10}{2}$ 32 Aus $\frac{18}{3}$ 32 Alter 15 Mon.	1. Geb. $\frac{14}{4}$ 31 Ein $\frac{10}{2}$ 32 Aus $\frac{18}{3}$ 32 Alter 6 $\frac{1}{2}$ Mon.	1. Geb. $\frac{11}{7}$ 31 Ein $\frac{27}{1}$ 32 Aus $\frac{15}{4}$ 32 Alter 7 $\frac{1}{2}$ Mon.
1. Geb. $\frac{21}{4}$ 31 Ein $\frac{20}{2}$ 32 Aus $\frac{14}{3}$ 32 Alter 10 Mon.	1. Geb. $\frac{19}{11}$ 31 Ein $\frac{5}{1}$ 32 Aus $\frac{7}{3}$ 32 Alter 3 Mon.	Fenster	

Krankensaal in Abt. I.

TAFEL II.

[1.]	1. Geb. $\frac{13}{9}$ 28 Ein $\frac{10}{1}$ 32 Aus $\frac{7}{3}$ 32 Alter 3 $\frac{1}{2}$ Jahre	[1.]	1. Geb. $\frac{18}{11}$ 29 Ein $\frac{10}{2}$ 32 Aus $\frac{1}{3}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Eranth.</i> $\frac{1}{3}$ 32 Alter 2 Jahre
1. Geb. $\frac{19}{2}$ 25 Ein $\frac{20}{2}$ 32 Aus $\frac{5}{4}$ 32 Alter 7 Jahre	1. Geb. $\frac{20}{4}$ 24 Ein $\frac{20}{2}$ 32 Aus $\frac{20}{3}$ 32 Alter 7 Jahre	Fenster	

Krankensaal in Abt. I.

TAFEL III.

<p>1. Geb. $\frac{10}{10}$ 21 Ein $\frac{4}{3}$ 32 Aus $\frac{7}{3}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Exanth.</i> $\frac{5}{3}$ 32</p> <p>Alter 10 Jahre</p>	<p>1. Geb. $\frac{18}{9}$ 28 Ein $\frac{10}{1}$ 32 Aus $\frac{7}{3}$ 32</p> <p>Alter 4 $\frac{1}{2}$ Jahre</p>	[1.]	<p>1. Geb. $\frac{17}{4}$ 28 Ein $\frac{8}{3}$ 32 Aus $\frac{14}{3}$ 32</p> <p>Alter 4 Jahre</p>
Fenster			
<p>1. Geb. $\frac{10}{2}$ 25 Ein $\frac{20}{2}$ 32 Aus $\frac{5}{4}$ 32</p> <p>Alter 7 Jahre</p>	<p>1. Geb. $\frac{23}{8}$ 24 Ein $\frac{20}{2}$ 32 Aus $\frac{20}{3}$ 32</p> <p>Alter 7 Jahre</p>		

Der grosse Saal der Karantäne.

TAFEL IV.

<p>1. Geb. $\frac{20}{8}$ 18 Ein $\frac{20}{12}$ 31 Aus $\frac{8}{1}$ 32</p> <p>2. Geb. $\frac{21}{8}$ 30 Ein $\frac{8}{1}$ 32 Aus $\frac{10}{1}$ 32</p> <p>Alter 13 Jahre bezw. 16 Mon.</p>	<p>1. Geb. $\frac{10}{7}$ 31 Ein $\frac{4}{1}$ 32 Aus $\frac{11}{1}$ 32</p> <p>2. Geb. $\frac{17}{1}$ 21 Ein $\frac{11}{1}$ 32 Aus $\frac{20}{1}$ 32</p> <p>Alter 5 Mon. bezw. 11 Jahre</p>	<p>1. Geb. $\frac{8}{8}$ 31 Ein $\frac{20}{12}$ 31 Aus $\frac{26}{1}$ 32</p> <p>Alter 5 Mon.</p>
--	---	---

Fenster

<p>1. Geb. $\frac{8}{7}$ 28 Ein $\frac{4}{1}$ 32 Aus $\frac{17}{2}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Exanth.</i> $\frac{9}{1}$ 32</p> <p>Alter 3 $\frac{1}{2}$ Jahre</p>	<p>1. Geb. $\frac{1}{5}$ 31 Ein $\frac{20}{12}$ 31 Aus $\frac{10}{1}$ 32</p> <p>Alter 8 Mon.</p>
--	---

Der grosse Saal der Karantäne.

TAFEL V

Fenster

1. Geb. $14\frac{1}{4}$ 31 Ein $9\frac{1}{2}$ 32 Aus $20\frac{1}{2}$ 32 Alter 10 Mon.	1. Geb. $18\frac{1}{7}$ 26 Ein $8\frac{1}{2}$ 32 Aus $25\frac{1}{2}$ 32 Alter 5 $1\frac{1}{2}$ Jahre	1. Geb. $6\frac{1}{11}$ 30 Ein $10\frac{1}{2}$ 32 Aus $18\frac{1}{2}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Eranth.</i> $17\frac{1}{2}$ 32 Alter 15 Mon.
---	--	---

[I.]	1. Geb. $14\frac{1}{2}$ 31 Ein $12\frac{1}{2}$ 32 Aus $24\frac{1}{2}$ 32 Alter 12 Mon.
------	--

Der grosse Saal der Karantäne.

TAFEL VI.

Fenster

1. Geb. $14\frac{1}{4}$ 31 Ein $9\frac{1}{2}$ 32 Aus $20\frac{1}{2}$ 32 2. Geb. $8\frac{1}{10}$ 30 Ein $20\frac{1}{2}$ 32 Aus $4\frac{1}{3}$ 32 Alter 10 bezw. 18 Mon.	[I.]	1. Geb. $19\frac{1}{3}$ 30 Ein $10\frac{1}{2}$ 32 Aus $1\frac{1}{3}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Eranth.</i> $25\frac{1}{2}$ 32 Alter 23 Mon.
---	------	--

[I.]	[I.]
2. Geb. $8\frac{1}{10}$ 30 Ein $27\frac{1}{3}$ 32 Aus $9\frac{1}{3}$ 32 Alter 2 Jahre	

Der grosse Saal der Karantäne.

TAFEL VII.

Fenster

1. Geb. $\frac{24}{2}$ 31 Ein $\frac{4}{3}$ 32 Aus $\frac{17}{3}$ 32	1. Geb. $\frac{2}{1}$ 31 Ein $\frac{2}{3}$ 32 Aus $\frac{12}{3}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Eranth.</i> $\frac{11}{3}$ 32	[1.] 2. Geb. $\frac{11}{3}$ 30 Ein $\frac{11}{3}$ 32 Aus $\frac{16}{3}$ 32
Alter 12 Mon.	Alter 14 Mon.	Alter 18 Mon.

1. Geb. $\frac{25}{1}$ 32 Ein $\frac{8}{3}$ 32 Aus $\frac{10}{3}$ 32	1. Geb. $\frac{28}{1}$ 31 Ein $\frac{2}{3}$ 32 Aus $\frac{8}{3}$ 32
2. Geb. $\frac{12}{7}$ 31 Ein $\frac{10}{3}$ 32 Aus $\frac{2}{5}$ 32	2. Geb. $\frac{22}{11}$ 31 Ein $\frac{8}{3}$ 32 Aus $\frac{13}{3}$ 32
	3. Geb. $\frac{6}{2}$ 32 Ein $\frac{12}{3}$ 32 Aus $\frac{21}{3}$ 32
Alter 1 $\frac{1}{2}$ bezw. 8 Mon.	Alter 13 bezw. 3 $\frac{1}{2}$ und 1 Mon.

Der kleine Saal der Karantäne.

TAFEL VIII.

Fenster

a	b	c
1. Geb. $\frac{7}{11}$ 30 Ein $\frac{15}{1}$ 32*) Aus $\frac{24}{2}$ 32 Dasselbe Kind wie a Tafel IX	1. Geb. $\frac{15}{11}$ 28 Ein $\frac{10}{1}$ 32 Aus $\frac{22}{1}$ 32 <i>Morbilli</i> <i>Eranth.</i> $\frac{23}{1}$ 32 (zu Hause, am Tag nach der Entlass.)	1. Geb. $\frac{17}{2}$ 31 Ein $\frac{8}{1}$ 32 Aus $\frac{15}{3}$ 32 Dasselbe Kind wie c Tafel IX
Alter 14 Mon.	Alter 3 Jahre	Alter 11 Mon.

*) Am selben Tag ins Krankenhaus aufgenommen.

Der kleine Saal der Karantäne.

TAFEL IX.

Fenster	a	b	c
	1. Geb. $\frac{7}{11}$ 30 Ein $\frac{15}{1}$ 32*) Aus $\frac{24}{2}$ 32 Morbilli Exanth. $\frac{10}{2}$ 32. Dasselbe Kind wie a Tafel VIII Alter 14 Mon.	1. Geb. $\frac{24}{10}$ 30 Ein $\frac{31}{1}$ 32 Aus $\frac{7}{2}$ 32 2. Geb. $\frac{28}{8}$ 28 Ein $\frac{7}{2}$ 32 Aus $\frac{19}{2}$ 32 Morbilli**) Exanth. $\frac{28}{2}$ 32 Alter 15 Mon. bezw. 3 $\frac{1}{2}$ Jahre	1. Geb. $\frac{17}{2}$ 31 Ein $\frac{21}{1}$ 31 Aus $\frac{15}{2}$ 32 Morbilli Exanth. $\frac{27}{2}$ 32 Dasselbe Kind wie c Tafel VIII Alter 11 Mon.

*) Am selben Tag ins Krankenhaus aufgenommen.

**) Am $\frac{19}{2}$ aus dem Krankenhaus entlassen; Exanthem zu Hause, $\frac{28}{2}$.

wo keine Zelte vorhanden sind, wegen Verdachtes auf irgend eine ansteckende Krankheit in das Zelt gebracht worden sein, oder das Kind wurde vom Zelte nicht nach Hause gesandt, sondern zu einem anderen Saal im Krankenhause bezw. in die Infektionsabteilung (ein besonderes Gebäude der Anstalt) gebracht. Bei dem angedeuteten 9. Falle aber, der uns jetzt besonders interessiert, verhält es sich nicht so. Das Kind (siehe a der Tafeln VIII und IX), das am $\frac{15}{1}$ 1932 in das Zelt verlegt wurde, kam direkt von der Stadt in das Zelt hinein und als es am $\frac{24}{2}$ aus dem Zelte gebracht wurde, ging es direkt nach Hause. Wie an der Tafel IX angegeben ist, zeigte das Kind ein Masernexanthem am $\frac{10}{2}$. Nach aller Erfahrung muss dies Kind am $\frac{28}{1}$ angesteckt worden sein. Zu dieser Zeit war aber im ganzen Krankenhause kein ansteckungsfähiger Fall von Morbillen vorhanden. Der Gedanke, dass dies Kind a vom Kinde b der Tafel VIII angesteckt worden ist, muss ausgeschlossen werden, weil dies letztgenannte Kind schon am $\frac{22}{1}$ entlassen worden war, während die Ansteckung des Kindes a, wie gesagt, am $\frac{28}{1}$ erfolgt sein muss oder möglicherweise

einen Tag früher. Ansteckung von anderen Kindern im Krankenhaus ist überhaupt nicht zu diskutieren und unter dem Pflegepersonal oder dem sonstigen Personale des Krankenhauses oder unter den Studenten der Medizin, die die Kinder zu beobachten hatten, war auch kein einziger Fall von Masern bisher vorgekommen. Ausserdem sind Besuche von Angehörigen u. s. w. in die Zelte nicht gestattet und ein Übertreten dieses Verbotes war nicht nachweisbar. Der Infektionsweg war also hier ganz dunkel. Eine nähere Untersuchung ergab nur folgendes. Eine Tante gestatte oft Besuche ab in den Saal, wo das Kind lag, zwar ohne in dessen Zelt hineinzukommen. Dagegen durfte sie durch die Schwester dem Kinde Spielsachen überreichen. Es bekam ein solches aus Tuch oder dergleichen, welches aber angeblich auf der Reise nach dem Krankenhaus in einem Laden eingekauft worden war. Die Tante hatte Kinder, die zur Zeit ihrer geschilderten Besuche in der Klinik zu Hause an Masern krank lagen. Die Wohnung der Tante lag $1\frac{1}{2}$ Stunde Weges mit der Strassenbahn vom Krankenhaus. Trotz allem was man über die Seltenheit der indirekten Ansteckung bei Masern weiss, will doch der Gedanke entstehen, dass es sich hier um eine indirekte Ansteckung mit Masern handelt (Die Frau stattete vielleicht ungesehen doch einen Besuch ins Zelt ab!)

Für Ansteckung von den nun beschriebenen 9 Fällen waren ins Gesamt 36 Kinder ausgesetzt, die Masern nicht früher durchgemacht hatten. Von diesen 36 Kindern erkrankten zwar 2, die Kinder *c* und *b₂* der Tafel IX, an Masern. Wie wir aber gleich sehen werden, ist einer von diesen 2 Fällen sicher von einem an Masern kurz voraus erkrankten Studenten der Medizin angesteckt worden, der diesen Fall zu beobachten hatte, und wahrscheinlich ist derselbe Student auch die Ansteckungsquelle für den zweiten hier fraglichen Fall (siehe unten). Die Zeltanordnung war also im Stande bei gewöhnlichem Routinebetrieb die Verbreitung von Masern zu verhindern unter Verhältnissen, die ohne die Zeltanordnungen intensive Ansteckungsmöglichkeiten dargeboten und zu Erkrankung eines jeden *empfindlichen* Kindes geführt hätten.

Wie allbekannt ist die Empfänglichkeit junger Säuglinge für Masern sehr gering. Wenn wir, um einige Ziffern anzugeben, die Untersuchung SPERK's anführen, welcher über ein besonders grosses Material verfügt, bekommen Säuglinge in den ersten 2—3 Monaten nur ausnahmsweise Masern, im 3—6 Lebensmonate sind 50 % der Kinder empfänglich. Im 2. Halbjahre gehört es zu den Ausnahmen, dass Kinder, welche der Ansteckung ausgesetzt worden sind, nicht erkranken. Von meinen 36 Kindern, welche der Masernansteckung ausgesetzt worden waren, waren 26 im Alter 10 Monate bis 13 Jahre, und diese alle müssen praktisch als masernempfindlich betrachtet werden. 4 waren im Alter von 6—8 Monaten, 6 waren unter $\frac{1}{2}$ Jahr alt.

Ehe wir die Frage über das Schutzvermögen der Zelte gegen Masernansteckung verlassen, müssen wir aber noch einmal die 2 Masernfälle diskutieren, die wie oben angedeutet wurde, wahrscheinlich durch einem Studenten der Medizin angesteckt worden waren. Es handelt sich um die Fälle *c* und *b₂* der Tafel IX. Beim ersten Anschauen bekommt man den Eindruck, dass diese 2 Masernfälle trotz dem Schutz der Zelte durch Ansteckung vom Kind *a* entstanden sind, von dem Fall also, dessen Ansteckungsquelle oben diskutiert wurde. Eine nähere Betrachtung der Verhältnisse gestattet es aber auszuschliessen, dass *c* und *b₂* durch *a* angesteckt sein sollten. Das Exanthem der Fälle *c* und *b₂* erschien am $\frac{27}{2}$ bzw. $\frac{28}{2}$. Die Ansteckung muss in diesen Fällen also am $\frac{13}{2}$ bzw. $\frac{14}{2}$ stattgefunden haben. In den letzten Jahren hat man gefunden, dass die Ansteckungsfähigkeit der Masern einige wenige Tage nach dem Ausbruch des Exanthems aufhört und man kann nicht entscheiden, ob das Kind *a* die Kinder *c* und *b₂* hätte anstecken können oder nicht, wenn die Zelte nicht effektiv wären. Man wird aber ohne weiteres zugeben, dass es sonderbar wäre, dass die Ansteckung gerade zu der vielleicht letzt möglichen Zeit erfolgt sein sollte und nicht zu der Zeit, wo die Masern am meisten ansteckend waren, das heisst im Stadium catarrhale und am Tage des Exanthemausbruches (vom $\frac{6}{2}$ hatte das Kind *a* starke Katarrhe, hustete schwer und zeigte am $\frac{6}{2}$ eine Temperatur von 38.9° ; es muss also wenigstens in den Tagen 6, 7, 8, 9 und

10 Febr. höchst ansteckend gewesen sein und doch sollte die Infektion der Kinder c und b_2 erst am $13\frac{1}{2}$ bzw. $14\frac{1}{2}$ erfolgt sein, wo die Infektionsfähigkeit des Falles a sicher stark, wenn nicht vollständig abgesunken war. Die Effektivität des Zelt e s a wird indessen auch durch den Fall b_1 der Tafel IX bewiesen. Dieser Fall b_1 , welcher den Masern entging, lag im Zelte b während 24 Stunden Seite bei Seite mit dem Kinde a , gerade wo dies letztere Kind wahrscheinlich die Höchste Ansteckungsfähigkeit hatte. Es scheint mir also unwahrscheinlich, dass das Kind a direkt die Ursache für die Ansteckung der Fälle c und b_2 war. Hierzu kommt noch folgendes. Der Student der Medizin, dem das Kind a als Patient anvertraut war, wurde von diesem Kinde a angesteckt und erkrankte an Masern. Während der Inkubationszeit und des catarrhalen Stadiums seiner Masern untersuchte dieser Herr auch das Kind c , das ihm ebenfalls als Patient anvertraut war, und der Ausbruch der Masernkrankheit beim Kinde c stimmt zeitlich ganz mit der Annahme einer Ansteckung durch ihn. Das Kind b_2 , das einen Tag später als das Kind c Morbillenexanthem bekam, war indessen nicht diesem Studenten zugeteilt und er kann sich nicht erinnern, das Zelt b besucht zu haben. Nun liegen aber die Verhältnisse so, dass derjenige, welchem die Zelte nicht wohl bekannt sind, leicht den Vorhang eines Zelt e s zur Seite schiebt, wenn er die Absicht hat eigentlich das nebenliegende Zelt zu besuchen (aus verschiedenen Gründen sind die Türen der Zelte nicht zigzagmässig angeordnet). Es scheint mir wahrscheinlich, dass ein solches Versehen die Ursache gewesen ist zur Ansteckung des Kindes b_2 durch den fraglichen Studenten.

Zuletzt einige Worte über die Fähigkeit der Zeltanordnung gegen Keuchhusteninfektion zu schützen. Diese Frage wird durch die Tafeln X und XI beleuchtet. Wir haben es hier mit 2 primären Keuchhustenfällen zu tun. Für Infektion durch diese Fälle waren 11 Kinder ausgesetzt und zwar unter Verhältnissen, die unter gewöhnlichen Umständen höchst intensive Übertragungsmöglichkeiten repräsentiert hätten, besonders auch deshalb, weil die Ansteckungsquellen während des am meisten infektiösen Stadiums, des catarrhalen Stadiums, gewirkt

Krankensaal in Abt. II.

TAFEL X.

1. Geb. $^{16}/_5$ 30 Ein $^{14}/_{11}$ 31 Aus $^2/_{12}$ 31 <i>Pertuss</i> <i>Stad. cat.</i> $^{18}/_{11}$ — $^{29}/_{11}$ 31 Alter 18 Mon.	1. Geb. $^{17}/_{12}$ 29 Ein $^{26}/_5$ 31 Aus $^{24}/_5$ 32 Alter 23 Mon.	1. Geb. $^{15}/_0$ 31 Ein $^{30}/_{10}$ 31 Aus $^{30}/_{12}$ 31 Alter 2 Mon.	1. Geb. $^7/_{12}$ 30 Ein $^{10}/_{11}$ 31 Aus $^4/_{12}$ 31 Alter 11 Mon.
$^{20}/_{11}$ 31 Platzumtausch			
1. Geb. $^3/_4$ 30 Ein $^{12}/_{11}$ 31 Aus $^5/_{12}$ 31 Alter 19 Mon.	1. Geb. $^{22}/_8$ 31 Ein $^{18}/_{11}$ 31 Aus $^{25}/_{12}$ 31 Alter 3 Mon.		

Fenster

Krankensaal in Abt. I.

TAFEL XI.

1. Geb. $^{10}/_{10}$ 21 Ein $^{10}/_3$ 32 Aus $^{30}/_4$ 32	1. Geb. $^0/_{10}$ 26 Ein $^{20}/_3$ 32 Aus $^{20}/_4$ 32 <i>Pertuss.</i> <i>Stad. cat.</i> $^{29}/_8$ — $^{11}/_4$ 32	[1.]	[1.]
			2. Geb. $^{11}/_8$ 28 Ein $^1/_4$ 32 Aus $^{27}/_4$ 32
1. Geb. $^{19}/_2$ 25 Ein $^{20}/_2$ 32 Aus $^5/_4$ 32	2. Geb. $^{34}/_8$ 17 Ein $^5/_4$ 32 Aus $^{12}/_4$ 32 [3.]		
		1. Geb. $^{25}/_8$ 24 Ein $^{20}/_2$ 32 Aus $^{20}/_8$ 32	2. Geb. $^{10}/_6$ 19 Ein $^5/_4$ 32 Aus $^{27}/_4$ 32

Fenster

hätten. Bei keinem dieser der 11 Kinder entstand indessen Keuchhusten. Das Material ist betreffs Keuchhusten zwar klein, trotzdem aber der Berücksichtigung wert.

Wie aus den Tafeln hervorgeht, sind die Zelte in der Karantäneabteilung des Krankenhauses so angeordnet, dass sie Blöcke mit gemeinsamen Scheidewänden bilden. In den anderen Krankensälen ist jedes Zelt von den anderen ganz freistehend. Die Zuverlässigkeit war wie aus obigem hervorgeht bei beiden Anordnungen gleich gross. Dass alle der Masern- bzw. der Keuchhusteninfektion ausgesetzten Kinder im Krankenhause bzw. in ihren Heimen hinreichend lange Zeit verfolgt wurden, um ein sicheres Urtheil über das Vorkommen oder nicht Vorkommen von Erkrankung als Folge der Exposition zu gestatten, braucht wohl kaum gesagt zu werden.

Zusammenfassung.

Es werden einige Modifikationen in der Anordnung der vom Verfasser früher beschriebenen Isolierzelte angegeben. Die Möglichkeit durch solche Zelte bei dem gewöhnlichen, täglichen Betrieb in einer Anstalt zu verhindern geht aus folgendem hervor. 36 Kinder, die Masern nicht früher durchgemacht hatten und von welchen 26 im Alter von 10 Monaten bis 13 Jahren waren, wurden in Isolierzelten in denselben Sälen gepflegt, wo masernkranke Kinder in ihren Isolierzelten lagen. Die Zeltanordnung schützte alle Kinder gegen Masernansteckung. 11 Kinder, die in Isolierzelten in denselben Sälen gepflegt wurden, wo keuchhustenkranke Kinder des katarrhalen Stadiums in ihren Isolierzelten lagen, entgingen alle der Keuchhustenkrankheit.

Un cas de thrombose bilatérale de la veine rénale chez un nouveau-né.¹

Par

ULF NORDWALL.

Nous avons eu l'occasion de soigner en novembre 1931 à la Fondation Sachs un cas assez étrange dont on trouvera ci-après la description.

Il s'agit d'une fille âgée de deux semaines à son entrée à l'hôpital. L'enfant est née à terme et son poids à la naissance était de 3.650 gr. Elle a été nourrie au sein avec cinq tétées par jour et la mère trouve qu'elle s'est développée normalement et était en bon état. Au moment où débute la maladie, il existe dans l'entourage de l'enfant diverses sources d'infection: une domestique présente des signes de rhume avec 38° et un frère a eu, pendant un jour, des vomissements violents dus vraisemblablement à une influenza avec signes gastriques.

Après avoir été bien portante, la petite malade est prise le 16 novembre de vomissements avec diarrhée et agitation marquée. Les vomissements se reproduisent dans la journée à courts intervalles, avec diarrhées fréquentes, aqueuses et muqueuses. La mère amène le lendemain l'enfant à la consultation externe de l'hôpital d'enfant Samariten. On constate des traces de sang sur les langes, ce que la mère n'avait pas précédemment observé, et on pense à une hémorragie provenant du vagin. La malade est immédiatement dirigée pour y être hospitalisée sur la Fondation Sachs.

Etat à l'entrée, le 17/11: mauvais état général; pâleur marquée et cyanose, surtout aux extrémités et à la figure; respiration

¹ Conférence faite à la section de pédiatrie de la Société des Médecins suédois le 11 décembre 1931.

forcée. Léger amaigrissement. Atonie. Légère rougeur du pharynx. Par ailleurs, rien de notable. Traces manifestes de sang sur les langes.

Pendant le court séjour de l'enfant à l'hôpital, du ¹⁷/₁₁ au ¹⁹/₁₁, date du décès, l'état s'aggrave de plus en plus.

Le ¹⁷/₁₁, vers 15 h., on constate subitement une pâleur et une cyanose marquées, avec dyspnée intense. Quelques écoulements sanguins par les voies génitales au cours de la journée, sans qu'on puisse établir si ces hémorragies proviennent des organes génitaux ou des voies urinaires.

A une ou deux reprises, on note une légère amélioration après l'administration de stimulants et une transfusion de sang (20 cc. dans le sinus longitudinal); mais l'état redevient très mauvais.

Le ¹⁸/₁₁, l'état est toujours grave; dyspnée intense, œdèmes discrets aux bras, aux jambes et à la figure. L'hémorragie continue.

Le ¹⁹/₁₁, l'œdème augmente. Dans la matinée, vomissements sanguinolents. Au niveau du poumon gauche, signes de pneumonie. Le type respiratoire n'est cependant pas celui qui caractérise la pneumonie et consiste en une respiration profonde et rapide. Au cours des derniers jours, les langes sont remarquablement secs, mais on constate plusieurs fois la présence de taches de sang d'environ un décimètre de diamètre. Un cathétérisme évacuateur ne donne pas d'urine. La malade meurt subitement dans la soirée.

Elle a eu tout le temps de l'hypothermie (36°,4 le jour de l'entrée, 34°,2 le jour de sa mort); vomissements insignifiants et quelques selles muqueuses; état soporeux à peu près constant. A avalé de temps à autre quelques gorgées d'eau.

La malade a été traitée par les stimulants, caféine, camphre et strychnine en injections hypodermiques, tente de vapeur, boules chaudes et transfusions quotidiennes de sang pris sur le père, dans le sinus longitudinal (17 à 20 cc.). Ces transfusions qui donnent généralement un bon résultat comme hémostatiques n'ont eu ici aucune action.

L'observation peut donc être résumée de la façon suivante: enfant âgé de deux semaines, bien portant, nourri au sein; tombe brusquement malade dans un milieu infectieux, avec des symptômes très marqués de gastro-entérite qui provoquent, presque dès le début, un très mauvais état général. Au bout de vingt-quatre heures, hémorragies discrètes par les voies

génitales. Au cours du dernier jour, œdèmes progressifs et aggravation continue. Le dernier jour, vomissement sanguinolent et signes de pneumonie. Du début de la maladie à la mort, il ne s'est écoulé que quatre jours.

Au point de vue clinique, l'affection fut considérée comme une infection particulièrement violente ayant sa porte d'entrée dans le pharynx. Aucune indication clinique certaine sur l'origine des hémorragies. La sécheresse de plus marquée des langes, le cathétérisme infructueux et les œdèmes font penser cependant aux voies urinaires. Le diagnostic le plus plausible était celui de néphrite aiguë hémorragique.

A l'autopsie, pratiquée par le professeur HENSCHEN, on fait les intéressantes constatations suivantes: ce qui frappe le plus, c'est l'aspect des reins, qui sont manifestement hypertrophiés. A la coupe, la périphérie des deux reins est colorée en rouge sombre par du sang, infarctus total par conséquent. Cette constatation attirera l'attention vers l'état des vaisseaux rénaux. Dans la veine cave, on trouve une formation pâle, de la grosseur d'un grain de mil, issue de la veine rénale gauche, qui, au microscope se trouva être un thrombus. A l'embouchure de la veine correspondante droite, on trouve une formation analogue, de la grosseur d'une tête d'épingle, adhérent à la paroi de la veine cave. Dans la vessie, collection insignifiante de sang. A l'examen microscopique des reins, on constate une infiltration hémorragique très accentuée avec nécroses très étendues et petits abcès immédiatement au-dessous de la capsule rénale. En ce qui concerne les thrombus des veines rénales, rien ne permet d'affirmer qu'ils soient plus anciens que les infarctus rénaux. Ils ne présentaient en effet aucune trace d'organisation.

On trouve des hémorragies dans divers autres organes. Les capsules surrénales sont complètement infiltrées de sang. Le poumon gauche présente dans sa totalité des lésions pneumoniques et hémorragiques. Erosions hémorragiques dans l'estomac. Celui-ci, ainsi que l'intestin renferment un contenu foncé, sanguinolent. En outre, hémorragie sous-durale assez étendue dans la fosse moyenne.

L'autopsie a donc confirmé le diagnostic d'infection. Les lésions rénales expliquent pleinement les signes que l'on ne pouvait établir cliniquement, c.-à.-d. les hémorragies génitales, l'anurie et le type respiratoire étrange, qui tenait vraisemblable-

ment à de l'urémie. Quant aux œdèmes ils s'expliquent à la fois par l'infection et par l'insuffisance rénale.

L'autopsie a donc révélé une tendance hémorragique marquée; il est cependant étrange qu'il n'y ait pas eu d'hémorragies sous-cutanées. Ce qui est toutefois le plus frappant et le plus intéressant, ce sont les infarctus rénaux et les thromboses.

La clinique de ces deux lésions a été soigneusement étudiée par FAERBER et BUSSEL dans un travail paru dans le *Monatsschrift für Kinderheilkunde* (1930, T. 48) et leur pathologie par OPPENHEIM dans le *Zeitschrift für Kinderheilkunde* (1920, T. XXVI). En ce qui concerne les indications bibliographiques, nous renvoyons à ces deux études.

FAERBER et BUSSEL constatent que les cas de thrombose de la veine rénale publiés dans la littérature se font d'année en année plus rares. Deux ouvrages datant des environs de 1850 et de 1870 relatent une dizaine de cas survenus en un an. Les auteurs précités ne disposent cependant que d'un seul cas, observé dans un délai de 9 ans à la clinique infantile de l'hôpital de la Charité, à Berlin. La fréquence que l'on note précédemment tient peut-être à ce que les infections graves étaient jadis plus communes.

Le symptôme, ou plutôt le syndrome le plus habituel de cette affection est constitué par de l'hématurie, une oligurie tendant vers l'anurie, de l'albuminurie avec sédiments formés de globules rouges, de globules blancs et de cylindres, ce qui correspond assez bien avec le tableau symptomatique de la néphrite hémorragique aiguë. Un certain nombre d'auteurs ont considéré comme caractéristique une coloration jaunâtre des téguments; mais ce signe doit sans doute s'expliquer par un ictère toxique provoqué par l'affection initiale qui est toujours un état septique d'une nature ou d'une autre. Dans deux cas, on put nettement constater à la palpation une hypertrophie des reins, qui peuvent atteindre 4 à 5 fois leur volume normal. Par contre, on ne signale pas d'œdèmes dans les cas publiés. L'âge auquel on a observé la thrombose de la veine rénale, ou plus exactement — pour des raisons que nous exposerons ci-après — l'infarctus rénal total a varié d'une se-

maine à deux ans. La terminaison mortelle de l'affection se produit au bout de quelques jours.

Vraisemblablement, l'infarctus rénal et la thrombose de la veine rénale ne se produisent que dans les infections graves, le plus souvent dans les complications septiques d'affections gastro-intestinales, mais on a décrit des cas analogues dans la diphtérie, la dysenterie, la pneumonie et la rougeôle accompagnée de broncho-pneumonie, etc.

L'infarctus rénal total donne donc un complexus symptomatique connu depuis longtemps, mais étrangement négligé dans les manuels classiques. C'est pour cette raison, comme aussi en raison du caractère particulier à plusieurs points de vue que présente son évolution (marche singulièrement rapide, date particulièrement précoce de son apparition, nombre inaccoutumé des foyers hémorragiques dans divers autres organes et présence d'œdèmes) que ce cas nous a paru mériter d'être publié.

Dans les études précédentes de cette affection, on admet d'une façon à peu près unanime que la thrombose de la veine rénale est la cause directe de l'infarctus rénal, ce qui paraît d'ailleurs assez plausible. La cause du thrombus serait le marasme et le dessèchement. On n'a cependant fourni aucune explication de la production du thrombus dans la veine rénale qui n'est pas d'habitude le siège d'élection des thromboses marasmatiques.

Dans certains cas, les thromboses de la veine rénale ont pu être rapportées à des embolies bactériennes du rein (CZERNY et MOSER).

Il existe cependant des cas avec infarctus hémorragique marqué des reins, sans thromboses des veines rénales principales. A l'occasion de trois cas de cette nature, soigneusement étudiés, et examinés au point de vue anatomo-pathologique, OPPENHEIM s'est plus particulièrement attaché à cette question et a tenté d'en donner une explication acceptable. Il estime que la cause première de l'infarctus rénal réside dans une lésion toxique des capillaires du parenchyme rénal. Ceux-ci sont paralysés et laissent passer les hématies déterminant ainsi

des collections sanguines interstitielles qui détruisent le parenchyme tubulaire. L'exposé des raisons données par OPPENHEIM nous entraînerait trop loin. Par suite des troubles circulatoires qui se produisent fatalement après des hémorragies rénales abondantes, il se produit aisément une thrombose des veines rénales, processus qui peut être facilité par le marasme et le dessèchement. Il est à la fois possible et probable que, de leur côté, ces thrombus déterminent une gêne circulatoire qui accentue les tendances hémorragiques. En d'autres termes, il se produit un cercle vicieux. Le fait que, dans quelques cas isolés, les lésions septiques sont le plus marquées dans les reins peut tenir à ce que c'est justement dans les reins que se produit la concentration la plus marquée des substances toxiques. La concentration est en effet un des temps du processus excrétoire. L'apparition d'hémorragies dans d'autres organes, le plus habituellement dans le tube digestif et dans les téguments (outre deux autres localisations signalées dans notre cas) confirme plus qu'elle n'infirme la théorie d'OPPENHEIM. L'exactitude de cette théorie est avant tout une question d'anatomie pathologique sur laquelle nous ne dirons rien ici. Cette théorie donne toutefois une cause commune aux hémorragies que l'on constate dans divers organes et une explication acceptable de l'infarctus rénal total existant sans thrombose de la veine rénale.

Proceedings of the Pediatric Section, Stockholm, 1928—1931.

Edited by

C. W. HERLITZ,

Secretary.

Meeting Oct. 5, 1928, at Allmänna Barnhuset (General Children's Hospital).

1. Agenda of the section. R. NORDGREN elected chairman for 1928—1929.
2. G. SVEDENIUS: *A case of hemiatrophy.*

A. M. A., girl aged 16 $\frac{1}{2}$.

There are no reports as to the patient's condition and development prior to her third year. At about that age, she was received in her present foster home and then appeared healthy. She had on several occasions a slight flow from the ears, but had no ear trouble later. In the early part of 1919, she had a severe attack of diphtheria and soon afterwards the measles, for which she was treated at the Epidemic Hospital. Otherwise she had no infectious diseases. Some time after her return home from the hospital, the hair of a spot on the right side of her head whitened and fell out. Soon after (about half a year after her hospital stay), it was observed that the right half of her face became stiff, and gradually the cheek became sunken. This condition progressed slowly but continuously, with no interruption or regression. A few years ago, her right arm was also found to be thinner than the left, and a similar difference was noted in the legs. The patient often had toothaches, sometimes on one side, and sometimes on the other, with no perceptible difference in intensity in the two sides. She had otherwise no pain. Her menstruations began at the age of thirteen, since

when there has been a difference in the size of her breasts, the right breast growing larger than the left. Her speech has always been normal. Lately she has not been able to open her mouth as wide as usual. She has always been nervous and hasty in temper. Her school work is normal, and her comprehension quick. She is left-handed. There has never been any injury to the face.

Physical condition Sept. 11, 1928. General condition good. Height 153 cm., weight 32 kg. The whole face looked small, with the right half smaller than the left. The right arm and leg were thinner than the left.

	Left		Right
Circumference of upper arm	21 cm.		16 cm.
» » forearm	18 »		15 1/2 »
» » thigh	40 1/2 »		38 1/2 »
» » leg	26 »		24 »

The skin of the right half of the face, head and neck, and of the right arm (biceps and radial regions) and hand were atrophied. The skin was here in spots shiny, smooth and thin as paper. On the left half of the face there was also some atrophy (especially in the lower half of the cheek). The skin of the right leg was normal.

On the right side of the head there was a rectangular area of alopecia reaching inwards 10 cm. from the junction of scalp and forehead and 4 cm. to the right of the median line. Its outlines were fairly marked, especially in the median line.

On the right cheek and the radial surface of the forearm, there were fairly large spots of pale brown pigmentation. There were smaller spots of the same kind on the flexor surface of the right upper arm and the left cheek.

The subcutaneous tissue in the areas with atrophy of the skin was also highly atrophied, so that a lifted fold of skin felt much thinner here than at other spots.

The muscles of the right half of the face were atrophied, especially the masseter and temporal muscles. The same was true of the shoulder regions, the biceps brachii, the radial muscles and those of the hand, especially the thenar group. There was less, but nevertheless distinct atrophy of the left half of the face as well. The atrophied muscle exhibited normal galvanic irritability. The active and passive motility was normal except for the movements of the jaws, which could not be opened to their full extent. The gross strength was possibly somewhat reduced

in the right arm and hand, but very slightly in consideration of its atrophied appearance. The gross strength of the legs was the same on both sides.

The zygomaticus, and the upper and lower jawbones were atrophied on both sides, most on the right. The zygomaticus jutted out in a sharp angle on the right side. The right side of the temple and crown were also atrophied, as was the right index finger.



Fig. 1.

The right eye was lower than the left and somewhat sunken. The shell of the right ear was bent forward and downward. This anomalous position was plainly due to the atrophy of the facial skeleton, while the posterior part of the skull was normal. The same was true to a lesser degree of the left side.

X-ray report Oct. 3, 1928.

»Cranium cerebrale: slight asymmetry of the skullcap, somewhat less developed on the right than on the left. The back of

the head is flat and its basal angle very acute. There are no other changes in size or shape, nor any local osseous alteration. The sella turcica is normal.

»Cranium viscerale: the bones of the face exhibit a great reduction of calcium and pronounced atrophy, especially in the lower jaw. The right half appears to be smaller and more atrophied than the left. Except for this alteration in size and the



Fig. 2.

reduced calcium content, no bone changes can be observed in the facial skeleton.

»Hands; the right index finger is much smaller than the left. The second metacarpal bone is thinner and its marrow cavity like a string. The soft tissues are highly atrophied, and the spongiosa is sparse and also atrophied.» (E. LYSHOLM.)

The right breast was much larger than the left, both in glandular tissue and fat. The right gluteal region was also somewhat larger than the left. The right buttock hung a little below the left when the patient stood up.

External lymph glands normal. Throat normal. The teeth were highly caried and there was gingivitis. Heart, lungs and abdomen normal. Liver and spleen not palpable. Urine: Heller negative, Almén negative, no sediment. The thyroid glands were somewhat diffusely enlarged. The patient's voice was clear. Reflexes: patellar, Achilles, abdominal and radiopereosteal normal. The pupils were of the same size, with medium dilatation, and

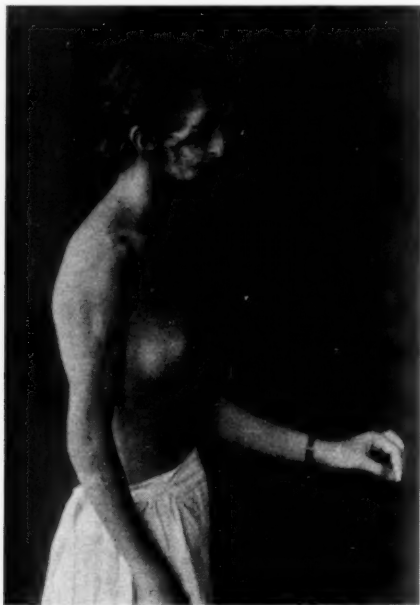


Fig. 3.

reacted to light and accomodation. Babinski negative. Sensibility (to pain and touch) normal. The patient herself said that she usually perspired more on the right side than on the left. Pirquet negative. Wassermann in the blood negative. Blood: haemoglobin 100 per cent (Sahli's test). Red corpuscles, 4.6 million, white 7,300. Differential count: neutrophile polynuclear cells, 58 per cent, basophile cells, 2 per cent, eosinophile $3\frac{1}{2}$ per cent, small lymphocytes, 30 per cent, large lymphocytes 2 per cent, large mononuclear and transitional forms $4\frac{1}{2}$ per cent.

This is a case of progressive facial hemiatrophy, remarkable

because the atrophy had invaded the shoulder, the arm (segments C 5 and C 6) and the leg of the same side, as well as the opposite half of the face. The difference in size between the breasts and between the buttocks is probably to be interpreted as hypertrophy of the right side, since the left breast and buttock appear to be the size normal for the patient's age and development. It is notable that the patient is left-handed, a fact which bears out Stier's statement that atrophic processes are most likely to affect the inferior side. In the majority of cases of hemiatrophy, as we know, it is the left side that is usually affected.

3. H. SYLVAN: *Two cases of disease of the blood-forming organs after gas-poisoning.*

On June 9, 1928, a 7-year old girl was admitted to our clinic. The history mentions exposure to tuberculosis among the family's friends, while the parents and a 4-year old brother were healthy. The patient had had whooping cough at the age of one and measles at two. For about a month back she had been weak and tired, become strikingly pale and lost weight. For the past fortnight, she had had headaches and for the past week a temperature of 38 to 39° C. No symptoms of the ears, respiratory organs, alimentary canal or urinary passages.

Physical condition on admission:

A delicate child with rather soft flesh. Her skin was pale. The general condition was slightly affected, and the patient looked exhausted. Moderate dispnoea. The throat was pale. On the neck, a few firm, pea-sized glands were palpated, and in the armpits there were bunches of bean-sized, soft, slightly painful glands. In each groin there was a soft gland somewhat larger than a bean.

Heart. The beat, in the fourth intercostal space just inside the nipple line, was not intensified. The left outline was half a finger's breadth outside the nipple line. A systolic murmur was audible at both base and apex, possibly stronger at the base. Pulmonary pulse accentuated. Lungs normal.

Abdomen. The spleen was palpated and felt to be very firm, extending to one finger's breadth above the umbilical plane. It was slightly painful. The liver was not palpable.

Reflexes were normal. Moro and Pirquet reactions strongly positive.

Urine. Clear, Heller and Almén negative. No sediment, Diazo negative. *Schlesinger faintly positive.*

Faeces. Weber negative, no worms' eggs.

Blood. Haemoglobin 37 per cent (corrected Sahli). Red corpuscles, 1.6 million, white 40,200. Colour index 1.02.

Differential count, leucocytes: neutrophile 53.5 per cent, eosinophile, 2 per cent, basophile 0; small lymphocytes 18.25 per cent, large, 3 per cent. Large mononuclear and transitional forms 0.75 per cent. Myelocytes: neutrophile 11.5 per cent, eosinophile, 0.5 per cent, basophile 0.75 per cent, metamyelocytes 9.75 per cent, nucleated red corpuscles, 134 to 400 cells.

X-ray report, June 12. No visible gland shadow in the abdomen. Paratracheal gland measuring 1 by 4 cm. Bronchopulmonary glands about 2 cm. in diameter. No parenchymatous alteration visible (Lysholm).

June 19. The patient feels better, and looks much healthier too, has better colour and eats well.

July 17. Liver and spleen not palpable. Lymph glands as before.

Blood. Haemoglobin 74 per cent, red corpuscles 3.2 million, white 5,400. Colour index 1.16. Differential count: leucocytes, neutrophile, 48 per cent, basophile 1 per cent, eosinophile 2 per cent; lymphocytes, small 45 per cent, large 3 per cent. Large mononuclear and transitional forms, 1 per cent. No nucleated red corpuscles.

The patient was sent home on July 17.

On June 27, 18 days after the admission of the above patient, her four-year old brother was admitted to the clinic. He had had whooping cough at six months, but had otherwise been well until June 19, when he was taken ill with chills, a temperature of 38 C., exhaustion, headaches and increasing pallor. No disease of the blood-forming organs could be traced in the family, either on the father's or the mother's side.

At the time of admission, the boy was very pale, the conjunctivae almost white, the lips very pale and slightly cyanosed, and the skin extremely pale, with a touch of yellow. On the left side of the neck, there were a great many glands the size of grains of rice, as well as one mobile gland half the size of a hazelnut; similar findings were made on the right side. In each armpit there was a fairly soft gland, almost the size of a bean. In both groins there were a number of hard glands ranging in size from grains to peas. The spleen was indistinctly palpable rather deep down, just below the edge of the thorax; the liver was uncertainly palpable just below the thorax. The abdomen was otherwise soft and not painful.

Throat pale, heart and lungs normal. Pirquet and Moro positive.

Urine: Heller, Almén and Diazo negative. *Schlesinger positive.*

Faeces: Weber negative. No worms' eggs.

Blood. Haemoglobin 30 per cent (corrected Sahli), red corpuscles, 1.83 million, white 32,300. Colour index 0.83. Differential count: neutrophile leucocytes 30 per cent, eosinophile 0, basophile 1.5 per cent, large lymphocytes 5 per cent, small 19.5 per cent, large mononuclear cells and transitional forms 3 1/2 per cent. Myelocytes: neutrophile 30 per cent, eosinophile 0, basophile 1 per cent, metamyelocytes 1/2 per cent, nucleated red corpuscles, 30 to 300 cells.

July 9. X-ray of the lungs showed a diffuse and spotted densification centrally and in the second and third intercostal spaces on the right.

July 17. Haemoglobin 74 per cent, red corpuscles, 3.25 million, white 4,300, colour index 1.14. No pathological cell forms in the smears.

The liver was not palpable. The spleen could possibly be felt just below the arcus. Lymph glands: a gland almost the size of a hazelnut in each armpit, and in the groins the size of grains of rice.

Urine: Schlesinger negative.

The patient now felt much better, had a good appetite and a normal colour in skin and mucous membranes. He was discharged on July 17, the same day as his sister.

Both children had on the whole had normal temperatures during their hospital stay, and *no therapeutic measures were taken to reduce the temperatures.*

We had thus at the clinic 18 days apart a brother and sister who presented almost exactly the same picture of haemolytic anaemia with a strikingly rapid spontaneous recovery.

In searching for the etiological factor, we were given the following information by the mother:

On the evening of March 28, 1928, i. e., more than three months before admission to the clinic, both children were left alone at home for two hours. When the parents returned home, they noticed a strong smell of gas in the room. The children were lethargic and sleepy, and the girl vomited. She had intended to boil some coffee and had opened the main gas-jet, but had not found any matches. The gas was turned on when the parents came home and gas to the amount of 1 c. m. had escaped. A doctor who was consulted by telephone prescribed fresh air, and after a thorough airing of the rooms, the children soon recovered.

On October 2, the patients visited us again. According to

the mother, they had been well and strong since their discharge. They were in a good general condition at this time.

The blood values were the following: for the girl, haemoglobin 65 per cent, red corpuscles 3.09 million, white 6,900, colour index 1.08; for the boy, haemoglobin 70 per cent, red corpuscles 3.95 million, white 5,200, colour index 0.9. The differential count was normal for both.

X-ray examination of the girl on Oct. 3 showed that the central alteration was still present. The spleen was moderately enlarged, to about the same extent as at the last examination.

In the boy the central lung alteration was still present. The spleen was slightly enlarged.

Of the possible etiological factors in this symptom complex, we may with the greatest likelihood exclude heredity, helminthiasis, drug or fungus poisoning, hydrogen cyanide poisoning and chronic gas poisoning, the last since both parents had been healthy for the last few years, the mother with a normal blood condition on June 28. (the day after the boy's admission to the clinic), and when the family's flat was visited the same day, no leakage of gas could be discovered either in the pipes or jets, and there was no smell of gas in the rooms.

On the other hand, it seems reasonable to suppose that the mentioned acute gas-poisoning was the factor producing the symptoms described above.

Essentially, it is perhaps not very strange that gas-poisoning may give rise to a blood picture of this kind; the reason why I wanted to mention the case is because I have never seen any similar ones described in the literature as a result of gas-poisoning, and because it may be worth while to remember this possibility in the etiology of blood pictures that are hard to explain.

4. G. JACOBSON: *A trial of Scheer's hydrochloric acid milk in the treatment of exudative diathesis.*
5. I. JUNDÉLL: *Investigations into possible substitutes for cod liver oil.*

Meeting November 6, 1928, at the Sachs Children's Hospital.

1. I. LUNDHOLM: *A case of staphylococcic septicaemia developing into lymphatic leukaemia (published in the Acta Paediatrica, Vol. IX).*

2. C. GYLLENSVÄRD: *Sources of error in the differential count of the white corpuscles (published in the Acta Paediatrica. Vol. IX).*
3. H. ERNBERG: *A case of spasmophilia with parathyroidal haemorrhages.*

A child of two months, fed exclusively on mother's milk, fell ill in July, 1928, after an acute infection of the throat with general convulsions. A low galvanic reaction and a low calcium content in the serum showed unmistakably that this was a case of spasmophilia. Certain signs, such as prolonged bleeding after a haemoglobin test also suggested a haemorrhagic tendency in the child. In puncture of the sinus (for calcium determination), the haemorrhage took place (as was found later) which probably contributed in causing the child's death. It died three days after the onset of the convulsive fits.

Autopsy showed in addition to signs of a mild infection of the respiratory passages, a large dural haemorrhage, a small, insignificant one in the pericardium and three or four purple epithelial bodies, plainly due to the pericardial haemorrhage. The fourth epithelial body was partly discoloured by the haemorrhage. The histological examination of the parathyroid gland revealed extensive haemorrhages which led to complete destruction of one of the glands and in the other three had destroyed large areas of the glandular parenchyma.

The case seems to show that haemorrhages in the parathyroid may be the cause of spasmophilia in infancy.

4. N. FAXÉN: *On pylorospasm and its course in the light of the experience gained at the Sachs Children's Hospital.*

Meeting December 7, 1928, at the Samaritan Children's Hospital.

1. R. NORDGREN: *A case of an atelectatic lung after pneumonia.*

A. M. T., a girl aged 11 years 5 months. Admitted to the Samaritan Children's Hospital November 18, 1927, discharged Jan. 28, 1928.

Nothing of interest in the hereditary history. Since the age of two, the patient had been troubled with occasional attacks of asthma. She had mild emphysema of the lungs. Taken ill Nov. 15, 1927, with pain in the right side and a temperature of 40° C. She coughed slightly.

Physical condition. Flesh and muscles poorly developed, skin pale. General condition slightly affected. On the posterior surface of the right lung from the middle of the capula to the base there was moderate dulness and a greatly weakened respiratory sound.

Daily record. Nov. 20. In the dulled area, weakened bronchial breathing and quantities of harsh râles. Above it, sibilant bronchial breathing. Test puncture gave a few drops of almost clear fluid.

Nov. 22. Strengthened voice resonance in the dulled area.

Nov. 30. Dulling over the right base more intense. Pleural puncture gave no fluid. Mild scoliosis on the left.

Dec. 10. Distinct scoliosis with the convexity to the left. Dulness and bronchial breathing.

Dec. 14. X-ray: »Distinct shrinkage of the lower part of the right half of the thorax . . . a fair degree of thoracic scoliosis with the convexity facing left . . . massive . . . indurated densification at the base of the right lung, no doubt involving both the parenchyma and the pleura . . .»

Jan. 10, 1928. Patient afebrile. Slight dulness over the base of the right lung and a weakened respiration sound.

Jan. 19. General condition good. Lungs normal. Spinal column much straighter.

The shrinkage of the right half of the thorax must have been due either to the shrinking of the lung and pleura or to atelectasis from obstruction of one or more bronchi by a foreign body or by matter exuded during pneumonia, followed by air resorption. Lung and pleural shrinking can be excluded, since the patient recovered fully. The presence of a foreign body in a bronchus may also be excluded since there were no symptoms suggesting it. Thus there remains only the possibility of atelectasis in the lower part of the right lung, arisen through the obstruction of several bronchi by pneumonic exudates and the consequent resorption of air from the lung parenchyma in conjunction with the earlier dissolution of the pneumonic exudate in the lung than in the bronchi.

2. R. NORDGREN: *A case of a creeping ulcer of the navel in which thermic treatment was given.*

A. B. G. F., a boy aged 1 ¹/₂ months. Admitted to the Samaritan Children's Hospital November 9, 1926, discharged Jan. 12, 1927.

The patient was a first child, born five weeks before term.

Weight at birth 1890 grams. Fed with mother's milk and Czerny's mixture, 90 gm. 6 times daily. The mother's total daily capacity was about 400 grams. She was taking 1 teaspoon cod liver oil daily.

Shortly after birth, the patient had a rash around the umbilicus. Then for three or four weeks he had a deep sore around it, with the soft tissues in the neighbourhood infected.



Fig. 4.

Physical condition. The patient was a small child with little fat. The skin was generally pale. The child screamed violently. Weight 2,820 gm.

On the abdomen there was a lesion extending from the umbilical plane almost halfway to the symphysis. Its breadth covered more than one third of the anterior surface of the abdomen. In the centre, the floor of the wound was made up of a very bulging part (the peritoneum with the over-lying fascia) and on the sides were the exposed rectus muscles. The wound had soft edges, the lower and lateral ones undermined to a distance of more than 1 cm. The immediate surroundings of the

wound were reddened and deeply infiltrated with an œdema extending downward toward the scrotum. On both buttocks there were symmetrical, fairly deep areas of tissue destruction with flaccid floors coated with fatty matter and sharp, though not undermined edges. The patient was chiefly breast-fed, but was also getting a little artificial food. Wassermann negative.

The treatment consisted mainly in swabbing with two per cent nitrate of silver in glycerine and compresses of Burow's solution. Since the sores after 12 days showed no tendency to heal, but on the contrary increased in size, with the abdominal

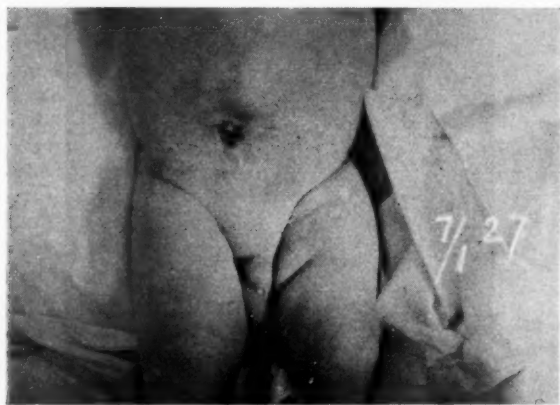


Fig. 5.

larger by about 3 cm. downward and about 2 to the sides, thermotherapy was instituted. An electric plate with a temperature of 40° C. was applied to the lesion for half an hour twice a day. In addition, the above-mentioned local treatment was continued for a little more than a week, and was then discarded in favour of Mikulicz' ointment. Two months after the patient's admission to the hospital the lesions were completely healed. His general condition was good, and his weight 4,180 gm.

3. B. CARLÉN: *A case of an intestinal lesion after an abdominal trauma.*
4. N. MALMBERG: *Some histological organic changes after cod liver oil treatment.*
5. B. CARLÉN: *A trial of ephetonin treatment in bronchial asthma.*

Meeting February 1, 1929, at the Crown Princess Louise Nursing Home.1. T. FREDBÄRJ: *An unusual case of jaundice for diagnosis.*

A girl aged 9. No jaundice in the family or environment. The patient was treated for pneumonia at the Samaritan Children's Hospital from March 5 to April 12, 1928, but had no jaundice then. Tonsillectomy was performed at the same hospital at the end of May of the same year, and when discharged, the patient was plainly jaundiced. There was no enlargement of liver or spleen. The urine was bile-coloured. The patient was discharged subjectively well. After this she had jaundice for the whole of the next ten months, at the end of which she died. Treated at the surgical department of the Sabbatsberg Hospital from July 26, 1928, until January 3, 1929, on a diagnosis of septicaemia, acute endocarditis and atrophy of the liver with jaundice. In the course of this time there were repeatedly purulent lesions in the soft tissues of the legs, suppurating lymphadenitis and pyarthrosis. The liver and spleen were not palpable. The first two months the patient had temperatures of up to 40° C., after which she was on the whole afebrile. Dec. 6, the suspension stability reaction was 115/140. Sodium chloride tolerance test: haemolysis at 0.45. Jaundice all this time. Admitted to the Crown Princess Louise Nursing Home Jan. 4. She was then afebrile, her general condition good, her figure quite plump. General skin colour highly icteric, of a golden yellow shade. The sclerae were yellow. On the lower part of the legs and thighs, there were large scars from the pus foci which had been lanced. Abdomen: palpable spleen, enlarged and rather firm, the liver not palpable. Urine: orange in colour. Heller negative, Hammarsten, Gmelin and Rosenbach negative, Schlesinger highly positive. Hay's bile test faintly positive. Faeces: normal in colour and consistency, containing much urobilin and bilirubin. Blood: red corpuscles, 4 million, white 6,700, haemoglobin 67, colour index 0.84. Differential count, neutrophile 51 per cent, monocytes 11 per cent. Thrombocytes 335,000, duration of bleeding from small incisions 3 minutes, coagular retraction still taking place, capillary resistance and pricking tests negative. The sodium chloride tolerance test gave incipient haemolysis at 0.50, total at 0.45 per cent. Blood serum: Hijmans van den Bergh's bilirubin test, indirect positive, direct negative. Meulengracht 52. Schlesinger positive. The furfurol test (bile acids) faintly positive. Bromosulphalein test: after one hour, 3 to 4 per cent colour retention in the blood. X-ray: no reduction in the size of the liver. Wasser-

mann highly positive (autoinhibition). After 9 days of afebrility, there was a temperature peak of 39° C. The following four weeks there were temperatures of 38 to 40° C. in conjunction with the reactivation of the pus foci in the soft tissues of the left thigh and leg, for which reason repeated lancing and curettage had to be done. The pus was found to contain streptodiplococci. Feb: 4, there were distinct symptoms of ascites which disappeared again after a month. Jaundice the whole time, varying a little from day to day. The general condition was surprisingly good. The phlegmon and abscesses gradually healed under treatment. After six weeks of afebrility, the patient had symptoms suggesting parotitis and was therefore transferred on March 5 to the Epidemic Hospital. The swollen soft tissues were found to be affected with lymphadenitis. Blood: red corpuscles 2.6 million, white 4,400, haemoglobin 44, colour index 0.85. The differential count was on the whole as before. Suspension stability reaction 40/95. Meulengracht 16. Sodium chloride tolerance: total haemolysis at 0.45 per cent. Urine: Heller, Hammarsten negative, Schlesinger faintly positive. Wassermann autoinhibition. Faeces: pale yellowish brown, Weber green. Jaundice. Temperature peaks of 38.5 to 40.6° C. Transferred on April 4 to Ersta Hospital and treated there until April 7, when the patient died after a few days' high fever, lethargy and general oedema. Urine: Heller and Schlesinger highly positive, Hammarsten positive. Sediment containing numerous red corpuscles and a few hyaline casts. Blood: red corpuscles 2.4 million, white 17,600. No autopsy was made.

Comment. This case can not belong to the cholaemic jaundice class, since there were none of the typical symptoms usually appearing after a few weeks of this disease, such as fatigue, irritability, itching, a slow pulse and a tendency to haemorrhages, and since examination of the patient's blood, urine and faeces revealed conditions not found in this type of jaundice, viz., in the blood, only traces of bile acids, but much bilirubin and urobilin, in the urine, lack of bile pigments and bile acids but much urobilin, and in the faeces, which were normal in colour and consistency, much bilirubin and urobilin. This case is more likely to belong in the class of anhepatogenous or haemolytic jaundice with its characteristics of a golden yellow colour, urobilinuria but not bilirubinuria, a raised bilirubin threshold in the blood, a normal bromosulphalein reaction, a negative direct but positive indirect Hijmans van den Bergh reaction, normal faeces and tumour of the spleen. However, it differs in several respects from the usual picture of haemolytic jaundice, which is 1) heredo-

familial, 2) often accompanied by »haemolytic crises», 3) accompanied in the blood by anaemia of the pernicious type and 4) exhibits reduced tolerance of hypotonic salt solution. In our case, the limit of haemolysis was normal. However, Herlitz had two cases of familial haemolytic jaundice in children with normal haemolysis limits (*Acta Paediatrica* VI, 2). We have thus a case here of *acquired haemolytic jaundice*. A few such cases have been described before (see Bergmann and Staehelin) and in these there were jaundice, anaemia, urobilinuria with or without some slight bilirubinaemia, a normal sodium chloride tolerance in the blood, enlargement of the spleen, and at the same time subacute septicaemia.

2. W. WERNSTEDT and E. LYSHOLM: *Three cases of osteogenesis imperfecta.*
3. W. WERNSTEDT: *A case of congenital syphilis with alteration of the skullcap.*
4. T. FREDBÄRJ: *A case of ascariidiasis.*

A girl aged 6. In April 1928, she had vomited 3 ascarides. In the course of the following summer she had attacks of abdominal pain, coming on mostly at night. At the beginning of August, 29 large ascarides were passed after laxation. After that for three weeks, such worms were found in the faeces almost every day. At the same time, the patient had diarrhoea, colic and flatulency, lost weight and had a poor appetite. In all, about 60 worms were passed. On the night of August 31, the patient vomited two worms. Admitted to hospital next morning. Physical condition: tall and thin. Flesh and muscles wasted and flaccid. The eyes were hollow and sunken. The abdomen was slightly swollen, otherwise normal. Blood: eosinophilia 16 per cent. Faeces: quantities of ascarides' eggs. X-ray Sept. 1: numbers of defects of the ascarides type in the small intestine. The following week 18 worms were passed spontaneously. The patient was given the regular santonin treatment on Sept. 7, with one tablespoonful of castor oil, and 35 worms, most of them alive, were passed. The same day in the afternoon, there was vomiting and transient colic and next day there was facies abdominalis and distinct symptoms of appendicitis.

Operation. Ulcerous appendicitis with 6 ascarides in the appendix. Quantities of ascarides were palpated during operation in the small and large intestines. Healing by first intention.

In the course of the next 17 days, 42 worms were passed spontaneously. On Sept. 25, santonin was given again with 3 tablespoonfuls of castor oil, and 25 worms were passed, most of them alive. X-ray on Oct. 6: a large number of ascarides were still present. Oct. 10, eosinophilia, 4 per cent. Suspension stability reaction 18/45. Oct. 11, *Chenopodium*, 7 drams (4 in one dose and 3 in the next) and 6 tablespoons of castor oil; 3 dead ascarides were passed. Oct. 16, X-ray: a moderate number of ascarides. Oct. 17: 12 drams *Chenopodium* (in 2 equal doses) + 6 tablespoonful castor oil and three lavages. One live and one dead worm were passed. Oct. 30: 12 drams *Chenopodium* + 6 tablespoonfuls castor oil + 10 cg. kalomel. Fourteen worms, one of them alive, in two small bowel movements. Nov. 6: X-ray, a few ascarides visible. Nov. 9: *Chenopodium* as on Oct. 30 with 6 tablespoonfuls castor oil + 20 cg. kalomel + 3 medium strength Morison pills (aloes + jalapa + colocynth) + 3 full strength Morison pills (aloes + jalapa + colocynth + scilla + gutti). Three dead worms were passed in a few small bowel movements. A few hours after taking the *Chenopodium* oil, the patient had transient symptoms of intoxication, with vomiting and lethargy. Nov. 13: X-ray still showed a few ascarides remaining. Nov. 26: *Chenopodium* again, though now with 25 cg. calomel + 5 full strength Morison pills (double adult dose!) + 4 lavages. There were two small bowel movements with no worms. The patient was discharged on Nov. 29 after having passed a total of 213 worms. March 14, 1929: X-ray revealed one or at most two ascarides. In the faeces there were a few worms' eggs. The patient was again at the hospital from March 18 to 22 and was given 14 drams *Chenopodium* + 6 full strength Morison pills + 25 cg. calomel + 3 Isacen pills + 1 glass of Epsom salts. She passed one dead ascaris. April 15: X-ray revealed no unmistakable ascarides. No worms' eggs in the faeces.

This case of ascariasis is of special interest since for one thing there was a much larger number of worms than is usual, for another because it proves the ineffectivity of the santonin treatment common in this country, and because it shows that not even *Oleum Chenopodium* is quite effective, at least in cases in which the patient is fairly resistant to large doses of strong laxatives. Finally it furnishes an example of the risks involved by santonin treatment. That the patient was taken ill with appendicitis at just the time the santonin treatment was being given is probably not merely a coincidence; no doubt the appendicitis was directly caused by the treatment, since santonin, as Laurell proved, has the capacity, not of killing the ascarides, but

simply of disturbing them and driving them farther down the intestine, giving them at the aperture of the appendix occasion to follow their tendency to enter narrow passages. The fact that 6 ascarides were able at one time to enter the appendix must in fact be regarded as curious. The case also shows that the X-ray is a great help in the course of treatment. Examination of the faeces alone is not sufficient, since males may still be left. An X-ray examination is not, on the other hand, absolutely reliable since, as Laurell points out in his monograph, a dilated intestine may be so full of the contrast medium that isolated ascarides may be concealed.

5. O. NAGLO: *A case of over-dosage of insulin followed by hysteria.*

In the literature on this subject, several authors emphasise the psychic alteration in patients in a hypoglycaemic condition as an important symptom when in conjunction with pallor, a hasty pulse, a feeling of hunger, vomiting and the like. In a few cases, pallor, tachycardia or the hunger feeling are especially pronounced. In others the psychic symptoms are the most pronounced.

These vary very much in different people, some becoming slow, lethargic, and inclined to lie and drowse, while others are pleased and laughing at everything, and turn manic. Still others become irritable and quarrelsome. As a rule, the hypoglycaemic symptom complex in one and the same patient has exactly the same clinical type on different occasions.

Psychic symptoms appear early in some children, long before the actual insulin convulsions take place, while in others there is only a brief prodromal stage. The variations in the blood sugar are great. In some children insulin symptoms can already be discerned at 65 mgm. per 100 cc. However, much lower values are commoner.

The need and tolerance of insulin vary greatly in one and the same child. At certain times larger doses are required without any perceptible reason, and in infectious diseases the doses must of course be increased.

If the sugar values have for some reason been high, larger doses of insulin are required. However, it is often necessary to maintain these large doses for several days after the blood sugar values have become normal, and then insulin symptoms may suddenly appear.

It is a known fact that a patient who has been getting over-doses of insulin for some time can manage for a long time after

on less than he needed before. We had a good example of this at the Crown Princess Louise Nursing Home. The patient was a girl of 15 who had been treated at the hospital for several years. She had a tendency to hysteria. On one occasion she rubbed the thermometer to raise the record of temperature and get more attention. On another occasion she was seized with a severe cough as soon as any doctor approached the ward in which she lay. In the course of one visit at the hospital three hours after her evening dose of insulin she had an attack of an hysterical type, throwing herself about with uncontrolled movements and screaming and creating an uproar. When the insulin dosage was diminished, the attacks ceased.

In the spring of 1928, the patient was admitted to the hospital in a coma. When she regained consciousness, she was sent to one of the county hospitals. Twenty-three days later, her mother telephoned me in great distress, saying that she had been advised to send the girl to the Uppsala Insane Asylum because she had been in a severely hysterical condition and disturbed the other patients. I spoke with the doctor treating the case and asked whether an overdosage of insulin might not have been the cause. This he emphatically denied and insisted on the girl's removal from the county hospital.

The patient was then re-admitted to this hospital. She was in a state of extreme hysteria with paralysis, screaming, kicking and tearing off her bedclothes and lying naked. She had to be fed, and ate untidily. The insulin doses were diminished and the diet was enlarged until the patient had sugar in her urine. It was not until several days later that the hysterical symptoms subsided, and after about three weeks, the patient was as she had been. After this 23-day period of insulin over-dosage, I had to reduce the doses from 40 Leo units to 28. On this insulin intake, which was low for this patient, she has remained free of sugar and acetone for about a year, and there have been no further fits of hysterics.

6. A. R. PRAG: *A contribution to our knowledge of the clinical manifestations of erythema nodosum.*

The problems connected with erythema nodosum are well-known in this Association since the publication of ERNBERG's and WALLGREN's papers. I merely wish to make a few additional remarks here in connection with an investigation made on the 157 cases treated at this hospital between 1919 and 1928.

My interest in the disease was aroused at the time I was

acting as substitute assistant physician at the Garrison Hospital, where I had the opportunity of observing Dr. ARBORELIUS' studies on conscripts.

No. boys 84 53.5 per cent
 " girls 73 46.5 " "

Tab. 1.

Ages	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Years
No. cases	4	16	12	22	14	17	11	15	10	12	12	12	Total 157

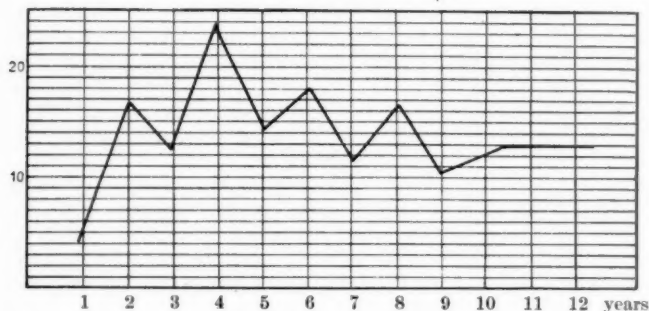
Of these 1 case was 1 year 1 month old.
 " " 2 cases were 1 " 2 months old.
 " " 1 case was 1 " 3 months old.

Tab. 2.

Year	Jan.	Feb.	March	April	May	June	July	Aug.	Sept.	Oct.	Nov.	Dec.
1919	—	2	—	2	2	2	1	—	1	—	—	—
20	2	1	—	1	—	—	1	1	—	1	1	1
21	3	—	2	1	2	1	1	—	—	—	1	—
22	—	—	—	—	2	2	1	1	1	1	3	2
23	1	1	2	3	2	1	1	—	—	1	2	3
24	1	—	1	2	—	3	1	1	—	3	1	—
25	1	3	2	5	6	2	2	—	1	—	2	1
26	—	1	1	2	2	—	3	2	1	1	—	1
27	3	3	1	2	1	—	—	2	1	—	1	1
28	1	2	1	2	2	3	3	3	2	5	6	—
Total	12	13	10	20	19	14	14	10	7	12	17	9

No.
cases.

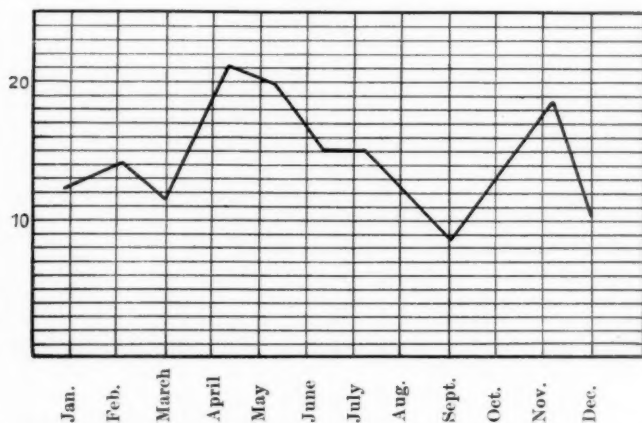
Tab. 3.



No. cases of erythema nodosum during childhood, calculated on 157 cases from 1919 to 1928 inclusive.

No.
cases.

Tab. 4.



No. cases of erythema nodosum in the different months, calculated on the ten-year period 1919-1928.

Histories.

Tb. heredity . . . 58 cases, 37 per cent.

Exposure to tb. . . 48 " 30 " "

Prodromes.

1-5 days	1 week	2 weeks	3 weeks	1 month	2 months
34	32	15	11	10	3

Fever in 144 cases (92 per cent).

Alteration in lungs:

By auscultation . . . 79 cases, 50 per cent.
 " X-ray 120 " 91 " " of 132 examined.
Pirquet: positive . . 147 " 93,6 " "
 doubtful . . 4 " (Mantoux+ in 1 case).
 negative . . 6 "

Diseases appearing just before the erythema nodosum exanthem.

Angina 4 cases.	Cystitis . . . 1 cases.
Morbilli 7 "	Pertussis . . 2 "
Otitis 1 "	Vaccination . 2 " (Nos. 92, 147).
Albuminuria 2 "	Accident . . 1 " (No. 107)
Old tuberculin test . . . 1 "	(had fallen into a sewer the week before).
Influenza 2 "	

Complications.

Angina 15 cases.	Adiposity 1 "
Nosocom. inf. 1 "	<i>Pleurisy</i> 2 "
Stomatitis 1 "	<i>Tb. pulm.</i> 10 "
Lingua geogr. 2 "	<i>Meningitis tb.</i> 1 "
Hypertrophy of the tonsils 10 "	<i>Lichen scrof.</i> 1 "
Bronch. diff. 6 "	<i>Phlyctaena</i> 1 "
Lymphom. coll. 10 "	<i>Sternberg</i> 1 "
Diphtheria 6 "	Pharyngitis 4 "
Pertussis 3 "	Rhinitis 3 "
Hypochylia gastr. 1 "	Alveolar periostitis 2 "
Haemorrhagia intest. . . . 1 "	Adenoid. veget. 2 "
Albuminuria 2 "	Otitis 4 "
Hyperopy 1 "	Asthma 1 "
Neuropathia 1 "	Rubeola 1 "
Ataxia 1 "	Morbilli 2 "
Diathesis haemorrhagie. . 1 "	Varicelli 1 "
Anaemia 6 "	Enteritis 6 "

Hernia umbil.	1 cases.	Strophulus	2 cases.
Epididymitis	1 "	Rickets	1 "
Nephritis ac.	3 "	Lipoma	1 "
Enuresis noct.	1 "	Polyarthrititis	1 "
Hordeolum	1 "	Endocarditis	0 "
Psychic debility	2 "	Corea	0 "
Urticaria	1 "	Vit. org. cord.	9 "
Impetigo cont.	1 "		

That erythema nodosum is practically a tuberculous affection is probably no longer doubted by any one who has dealt at all with this problem. It is only in exceptional cases that rashes resembling erythema nodosum are observed in other infectious diseases. The clinical verifications of this opinion are as convincing as can be desired, and they have been dealt with so thoroughly here that I need not recapitulate, but will restrict myself to a few reflexions. It is only the bacteriological proof that is still wanting in the etiology, but this is not surprising if we believe that the efflorescences of erythema nodosum are a tuberculotoxic exanthem, or as ERNBERG expresses it, if they are not tuberculides, but manifestations of the autogenous tuberculin reaction of the body. And just as we do not in measles or scarlet fever think of the disease as the rash alone, but as an actual general disease, we do not by erythema nodosum mean the rash alone, but a diseased condition, the well-known symptom complex of which I need scarcely relate here. First there is the longer or shorter prodromal stage of lassitude and drowsiness, a poor appetite and loss of weight, and sometimes there are no prodromes at all. This is followed by an eruption of erythema with fever. As early as this there may be alteration in and about the lung hilus, demonstrable only by X-ray. The tuberculin reactions are strongly positive and the suspension stability reaction is raised.

In distinction from most other investigations, there is no great difference in my material as far as frequency is concerned between boys and girls, as table I shows. As a rule, girls are supposed to be predisposed.

The ages of the patients are to be seen in the table 1. They ranged from 1 1/2 to 12 years. The curve has a great peak at the age of four, but then falls again and remains fairly level during the school age. It is not surprising that the peak appears at four since this is the age at which children usually begin to move about more freely among other people and are taken into trams and larger gatherings of people. If we follow up this

train of thought, we shall see that it is reasonable from another viewpoint also.

Children meet other children and adults most at two seasons of the year, viz.:

1. In the Christmas holidays and at the beginning of school around the 1st February.
2. When school begins at the end of August or beginning of September.

If we now regard *table 4*, which shows the frequency of the cases in different months of the year, we find that there are two great peaks, the one in April and May and the other in November, i. e., 2 or 3 months after the above-mentioned periods of closer association with others. In other words, the children are infected by tuberculous persons in the holidays and when school begins (though no doubt least through the school, WALLGREN's case probably being quite unusual of its kind), and after the incubation period they get acute tuberculosis in the shape of erythema nodosum. In this connexion it deserves to be mentioned that similar conditions have been observed with regard to the occurrence of erythema nodosum among conscripts. The disease affects healthy country boys who have come to Stockholm two or three months earlier from distant villages where they have not been exposed to tuberculous infection either in their homes or their environment otherwise.

Among my cases, there is one in which the time of infection can be stated with certainty. It is that of a boy aged 2 years 8 months. He was taken for a six weeks' stay at his grandfather's, who had been ill with tuberculosis for some time, and eight days after his return home, i. e., seven weeks after he had come in contact with the tuberculous grandfather, he fell ill of typical erythema nodosum with high fever and the complications of otitis and lymphadenitis of the neck. This agrees with what WALLGREN observed.

The cases which are of the greatest interest are naturally those in which the symptoms are out of the ordinary.

In the description of such cases, attention is usually given only to the Pirquet reaction, but since NOBEL and KOCH, among others, showed to what variations the tuberculin susceptibility is subject, and HAMBURGER demonstrated the so-called negative phase of it, a negative tuberculin reaction can no longer be regarded as proof that the patient has no tuberculous infection. The positive Pirquet reaction, on the other hand, shows according to

all the authorities that a tuberculous infection is without a doubt present (NOBEL).

Of the 157 cases at the Crown Princess Louise Nursing Home, there were 147 with a positive Pirquet reaction, 4 with a doubtful one and 6 with a negative one. It is these negative cases that I shall relate here briefly.

1. Ruth J., 5 $\frac{1}{2}$ years old.

The patient's sister had been observed at the hospital previously for »growths in the root of the lung» and later on at the tuberculosis association's offices. The patient herself was taken ill on Feb. 28, 1922, with a typical erythema nodosum rash and fever; auscultation and X-raying revealed lung alteration in and around the hilus. The Pirquet test was negative, but was made only once, and no further tuberculin tests were made. Over the heart a faint systolic murmur of varying character could be heard. No joint trouble. There was abrasion of the adenoids.

This case is one of typical erythema nodosum in every respect except that of the tuberculin reactions, which were, however, examined very inadequately, and a »negative phase» may have been involved.

2. Anne-Marie Å., aged 8.

A maternal uncle had died of pulmonary tuberculosis fifteen years earlier. The patient easily catches cold. She had a sore throat for four days and then erythema nodosum on Nov. 1, 1924 with the typical rash and a subfebrile temperature. There was a harsh respiratory sound over the lungs and the X-ray revealed a slight, foggy density laterally within the area of the right lung. Pirquet negative and Mantoux positive in response to 2 mgm.

3. Mathilda N., aged 4.

No known tuberculosis in the family or environment. In the middle of July 1925, the patient was treated at the Maria Hospital for a »swollen lymph gland» in the right groin. About a week after her return home, she had erythema nodosum with typical, though small efflorescences (»the size of peas or slightly larger»), and a moderate rise in temperature; neither auscultation nor the X-ray revealed any unmistakably pathological findings in the lungs. Over the base of the heart, a faint systolic murmur could be heard, but otherwise there were no alternations in the internal organs. No joint trouble. In the right groin there

was a gland the size of a goose-egg which was anatomically found »with the greatest probability» to be Sternberg's lymphogranulomatosis.

Now Sternberg's disease is supposed by many to be a serious form of tuberculosis; if it is not, then this case, and probably the foregoing one as well, is an example of a rash resembling erythema nodosum in a disease other than tuberculosis.

4. Åke E., aged 12.

A paternal uncle had been treated at a sanatorium for pulmonary tuberculosis. On Feb. 23, 1926, the patient complained of headaches, was ailing and lost his appetite. His temperature was 3.2° C. On admission to the hospital March 2, he had erythema nodosum. Pirquet negative, Hamburger negative to 3 mgm. Over the lungs a harsh respiratory sound was heard and the X-ray revealed adenitis of the hilus and old foci in the parenchyma. No joint trouble. Over the base of the heart there was a faint systolic murmur. (Facial phenomenon positive and the galvanic reaction with low values.)

This case may possibly have represented the »negative phase». I have not been able to discover that the patient was re-examined. With the exception of the reactions, this case was one of typical erythema nodosum.

5. Gunnar D., age $7\frac{1}{2}$.

No known tuberculosis in the family. The patient was taken ill on July 14, 1928, with a sore throat, catarrh, a cough and high fever. On the 16th, the patient had a measles rash for 3 or 4 days (there was a measles epidemic in school). The patient was afebrile a few days, then had fever again, and a few days later he had erythema nodosum. On admission on July 31, he had a typical rash and a subfebrile temperature. Pirquet negative. Auscultation revealed no alteration in the lungs, but they were unfortunately not X-rayed. There was a copious flow of pus from both ears and on the suspicion of mastoiditis, the patient was transferred to the Sabbatsberg Hospital ear clinic.

There are few cases of erythema nodosum in which there is no simultaneous tuberculous infection, a circumstance which is the more striking since tuberculosis is by no means common in children without this symptom; it must therefore be admitted that other infectious diseases may also produce a similar rash and possibly even a similar symptom complex. I should be inclined

to regard the third case, in which Sternberg's disease appears to have been the main causal factor, as an example of the latter possibility, and perhaps I may also class here the 2nd case, in which a pulmonary process of another kind *might* have been the cause of the diseased condition. The remaining cases mentioned here are hard to interpret.

Another class of cases is that in which a non-tuberculous etiology may be assumed because of the coincidence of other known diseases. For a long time, erythema nodosum was regarded as a rheumatic disease. A far-sighted clinician like UFFELMAN already knew in 1872 that erythema nodosum was tuberculosis, but since then opinions have as we know changed very much; in most text-books, it is still parading as a joint disease. However, since ERNBERG's monograph on erythema nodosum, published in 1921, no author who has examined anything like a large number of cases does not agree that erythema nodosum is practically tuberculosis; LANDAU, who compiled 130 cases of erythema nodosum and 136 of polyarthritis, endocarditis and chorea minor with regard to the simultaneous occurrence of these diseases in one and the same patient finds no support for the assumption that erythema nodosum and these rheumatic diseases have the same etiology (*Acta Paediatrica*, Vol. VI). Perhaps there has been a confusion of the terms rheumatic disease, polyarthritis-endocarditis and chorea with the popular conception of rheumatism as signifying pain, since these erythema nodosum patients frequently have pain in the legs and children usually complain of such pain in the joints, but these pains are more than sufficiently explained by the periostitis demonstrated by Koch. Among these 140 cases, only one of swollen joints was observed in 10 years, this being one of typical erythema nodosum: »swelling of the left ankle, pain when the right knee joint is moved.» This case is without doubt reminiscent of the œdema often to be found around the efflorescences. I find it quite remarkable that the joints are not swollen when the erythema is in the neighbourhood of the joints. All cases with joint swellings and the suspicion of polyarthritis should be carefully observed and described.

7. E. BÖTTIGER: *A case of convulsions possibly caused by an overdosage of Vigantol.*

Meeting March 2, 1929, at Allmänna Barnhuset (General Children's Hospital).

1. G. SVEDENIUS: *A case of psoriasis with an unusual complication.*
2. I. JUNDELL: *A case of aplastic anaemia.*
3. A. WALLGREN: *The etiology of idiopathic facial paralysis.*

In the course of seven years, the lecturer saw 7 cases of facial paralysis in children of the type known as idiopathic or rheumatic. Without any demonstrable local cause, paresis of the peripheral type appeared in the facial nerve of one or the other side in these children. These cases appeared at the following times: 1922, one case, 1924, one case, 1926, one case, 1927, two cases, 1928, two cases. There were no epidemics of the infectious diseases in the course of which facial paralysis may appear, least of all poliomyelitis. There are sporadic cases of this disease every year, and during this period the number of cases of poliomyelitis amounted to between one and nine yearly. Like poliomyelitis, these seven cases of facial paralysis appeared in the autumn. Three cases occurred in August, two in September, one in October and one in November. In these four months, as many cases of typical sporadic poliomyelitis were reported as in all the other eight months of the year. This coincidence in time between facial paralysis and poliomyelitis suggests an etiological connexion. There are other similarities also. Most of the cases of facial paralysis set in in the same manner as poliomyelitis. In 5 cases, the children were taken ill with fever or symptoms of fever a few days before the appearance of the paralysis, and in one case there was an acute catarrh of the upper air passages before the appearance of the paralysis (temperature not taken). Only one case lacked symptoms of disease before the paralysis (that of a boy aged 12). In this case there were other signs of an infection, viz., lumbar puncture giving 180 cells, almost all of them mononuclear, Nonne faintly positive, pressure 250, in other words, a picture of a meningitic spinal fluid. The same was true of three of the other cases. Two others had been subjected to spinal puncture so late that possible alteration in the fluid may have been overlooked in them. In all the cases of facial paralysis the presence of an infection was thus demonstrable. The onset of this disease as a preparalytic febrile stage is like that of poliomyelitis, the cerebrospinal fluid has the same composition, and when we consider in addition that the cases of paralysis occur at the time at which

poliomyelitis is most prevalent, we must assume that it is poliomyelitis, since there is no evidence of any other infective etiology. In no case were there any of the typical post-encephalitic symptoms, and since in addition epidemic encephalitis has no predilection for the autumn there is no reason to suppose that this paralysis is connected with encephalitis.

4. N. MALMBERG: *Tests of a modified percutaneous tuberculin reaction.*
5. A. WALLGREN: *A case of congenital tuberculosis.*

The patient's mother, aged 27, suffering from miliary tuberculosis, was unconscious during labour and died three hours later. The child was removed at once to a nursing home, and any post-foetal tuberculous infection is therefore out of the question. At the age of 5 weeks, there was fever and a positive tuberculin reaction, the X-ray revealing the presence of miliary tuberculosis. The patient died at the age of 7 weeks. The autopsy showed general miliary tuberculosis. The greatest local changes were in the liver, which contained bunches of caseous glands each about the size of a walnut. There were tuberculous nodes in the liver. The glands in the hilus of the lungs were the size of peas at most, in distinction from the conditions in aerogenous infections, in which the gland changes at this spot are usually the largest.

6. I. JUNDELL: *Demonstration of isolation tents for the prevention of nosocomial infection.*

Meeting May 24, 1929, at the Epidemic Hospital, Stockholm.

1. L. A. SANDBORGH: *The cerebrospinal fluid in poliomyelitis.*

The lecturer reported on the results of a cytological examination of the cerebrospinal fluid in 50 cases of acute poliomyelitis treated at the Epidemic Hospital of Stockholm and showed that, contrary to the general belief, there is as a rule considerable pleocytosis in the spinal fluid during the acute stage of poliomyelitis. At this early stage the cells may to a large extent and even predominantly be polynuclear (as for instance in one case in which lumbar puncture was made 24 hours after the onset of the disease, resulting in 2,000 chiefly polynuclear cells

per cmm.). The polynucleosis changes rapidly (within one or two days) to mononucleosis. Similar findings have been made before by other investigators.

It is also interesting to note that even abortive cases without paresis exhibit a distinct cell increase in the spinal fluid.

2. A. LICHTENSTEIN: *Some tests of anatoxin.*

Attempts at immunisation with a French and a Swedish anatoxin (3 injections of 0.5, 1 and 1.5 cc. respectively at intervals of two to three weeks) on about 20 patients with a positive Schick reaction had in about half the cases treated produced a permanent negative reaction. In the rest, there was either no change from positive to negative or only a temporary one. In the latter, the reaction again became positive after a few months. No injurious by-effects; in a few cases only, there was a slight, transient rise in temperature and slight local reddening and tenderness.

3. W. WERNSTEDT: *A case of Vigantol poisoning.*

4. R. HUSS: *Some remarks on the present position of the agglutination reactions as an aid to diagnosis.*

The reaction discovered by GRUBER and DURHAM has gradually come to be one of the most important in practical sero-diagnostics. In spite of this, however, its clinical adaptation is comparatively limited. The main reason for this is that only a few bacteria (chiefly the Gram-negative ones) can be agglutinated by specific immune sera. But the significance of the reaction for immunisation must not be over-estimated, since the relation between the agglutinins and the bacteriolysins in an immune serum is by no means constant. The difficulty of exactly determining the strength of an agglutination lies to a certain extent in the sources of error involved by the number of agglutinins existing in normal sera, by spontaneous agglutination, by hypo-agglutination and by group agglutination. The author gave a survey of the present employment of this reaction in the diagnosis of various infectious diseases.

5. A. F. WALLÉN: *Some remarks on return cases in scarlet fever.*

The lecturer mentioned some of the measures formerly taken to prevent the occurrence of return cases, and on the basis of

a compilation of the scarlet fever cases treated at the Epidemic Hospital from Jan. 1, 1928, up to the present time, stated that the hope of any significance of the haemolytic streptococci in the estimation of the degree of infectiousness has been disappointed. Return cases infected by patients with a negative reaction at the time of discharge are comparatively common. To allow the time of isolation to be dependent on the presence of haemolytic streptococci would in addition usually lead to unreasonably long periods of care.

6. A. LICHENSTEIN: *Relapses in scarlet fever.*

The author reported on investigations into relapses in a collection of 31,142 cases of scarlet fever (from 1893 to 1928) with 307 unmistakable relapses (i. e., about 1 per cent). A considerable increase in the frequency of relapses has been observed of late, with the mortality rate of the disease at the same time falling to less than 0.5 per cent. Between 1926 and 1928, the relapse frequency rose to about 7 per cent.

The relapses set in at different times in the course of the disease, the earliest being after one week, the latest after 12. The symptoms are usually mild, though sometimes severer than the first time.

In a large number of cases, the diagnosis was verified by extinction of the rash. The Dick reaction remains positive a longer time in cases with relapses than in those without.

The relapse as well as the initial disease can be affected by serum treatment.

The lecturer discussed various theories of relapse. He believed there was some reason to suppose that relapses are an expression of the tendency of scarlet fever to run an undulating course. However, the possibility of cross-infection could not be quite excluded.

7. C. GYLLENSWÄRD: *Occurrence of an alimentary leucocyte reaction.*

Meeting October 19, 1929, at the Crown Princess Louise Nursing Home.

1. GUSTAF SUNDBERG elected chairman for 1929—1930.
2. W. WERNSTEDT: *A case of aplastic anaemia.*
3. E. WAHLSTRÖM: *A case of chronic, secondary contracted kidney.*

4. W. WERNSTEDT: *Two cases of an unusual type of erythema nodosum.*
5. A. WALLGREN: *Two cases of fatal post-vaccinal encephalitis.*

In Sweden in the course of the last 3 or 4 years, 25 more or less certain cases of nervous complications after small-pox vaccination have been reported in a total of about 500,000 vaccinations. In June 1929, two cases of fatal post-vaccinal encephalitis occurred in Gothenburg.

Case 1. A boy, aged 7, of a rather adiposogenital type. He had had the whooping cough in 1926, in the course of which strabismus developed and later persisted. He was otherwise healthy. On May 27, he was vaccinated. Three incisions were made, and two of them took. The local reaction was unusually powerful. On the thirteenth day he had fever and headaches and vomited. During the night he was restless and lethargic. On the afternoon of the following day he was unconscious. There were mild convulsions, but no paresis. He died after somewhat more than one day's illness. At autopsy, there was abundant diffuse, chiefly perivascular, round cell infiltration in both the grey and the white matter.

Case 2. Boy aged 6. Formerly healthy. Vaccinated May 29. There were two vaccination pustules with a comparatively slight local reaction. On the thirteenth day, the boy had fever and headaches, and on the fourteenth, he vomited and was indifferent and lethargic. On the third day of illness he was unconscious. Mild convulsions, no paresis. He had a distinctly stiff neck. Lumbar puncture: pressure 150 mm. Hg., Pandy faintly +. Cells, 36, chiefly mononuclear. Leucopenia, 3,500 cells. Patient died on the fourth day of illness. The anatomic findings were the same as in case 1.

In both brains, Prof. KLING of the State Bacteriological Institute demonstrated the presence of Protozoa-like micro-organisms. The encephalitis was interpreted as the result of activation of a previously latent Protozoan infection through the agency of vaccinal allergy.

Vaccination should be made as early as possible, in about the first six months of life, and preferably in the autumn or winter months. In the spring and at the age of from 3 to 5 years, there seems to be a certain factor predisposing to the development of encephalitis.

6. U. HJÄRNE: *Impressions of a voyage to England for study.*
7. A. WALLGREN: *On the pathogenesis of tubercular pleurisy.*

One of the prerequisites for the development of acute pleurisy is the presence of a tuberculous focus on the affected side. Of 50 children examined just before the outbreak of pleurisy, 48 had unilateral histological tuberculosis on the same side, one had bilateral tuberculosis and one (examined by X-ray) unilateral tuberculosis on the opposite side. The invasion of the pleura by tuberculosis, however, does not always give rise to acute pleurisy. There may for instance be irritation of the pleura in chronic pulmonary tuberculosis or tubercular nodes in the pleura in general miliary tuberculosis without any pleurisy. In addition to the local affection of the pleura produced by tuberculosis, it is necessary that the pleura have a special disposition if acute pleurisy is to develop. Different races are differently susceptible to pleurisy. The disease is particularly common among inhabitants of the north. Certain families appear to show a predisposition to it, and the same is true of individuals who have erythema nodosum. Infants very rarely or never get pleurisy.

Acute pleurisy most commonly sets in at a definite time after the first manifestation of primary tuberculosis, usually within the first half-year, as a rule 3 to 5 months after the development of allergy. At this time the entire body, and with it the pleurae, are in a condition of super-irritability. It is undoubtedly through this condition that the local attack of the subserous tuberculous foci on the pleurae elicits the powerful reaction of acute sero-fibrinous pleurisy. Pleurisy is therefore not to be regarded as pleural tuberculosis in the ordinary sense, but rather as an allergic manifestation. In distinction from tuberculosis of the lungs, glands or other organs in which the height and duration of the fever depend on the activity, extent, etc., of the disease, the temperature curve of pleurisy may remain fairly level through three weeks. This is another indication that in acute pleurisy it is something other than the local tuberculous process in the pleurae which determines the height and duration of the fever and thereby also the onset and progress of the disease.

Meeting November 15, 1929, at the Sachs Children's Hospital.

1. I. LUNDHOLM: *Some remarks on the facial reflexes in children.*

The nature and significance of the various spastic phenomena of contraction obtained on percussion of different parts of the face

in infants do not appear to be fully explained in the ordinary pediatric text-books. In 1906, MORO described the following facial reflexes: 1) Escherich's phenomenon, elicited by percussion of the corner of the mouth or the upper lip and appearing as a pursing of the mouth, drawing of the filtrum to the opposite side and raising of the nasolabial fold here, and 2) Thiemisch's phenomenon, elicited by percussion of the upper lip and appearing as a pursing of the mouth. The former he found positive in 14, and the latter in 22, out of 92 children examined during the first three weeks of life. He believes that this phenomenon persists into the third month and is due to increased reflex irritability at this age. American authors call these phenomena the sucking reflex and state that it is present in most children of less than three weeks.

Regarding the usual facial phenomenon, it is generally believed to be either a symptom of mechanical hyperirritability of the nerves or, if it is present in children under 2 years of age, a symptom of spasmophilia. STEVENSON and others in 1927 examined 55 infants of less than 3 weeks (84 per cent were one week old) and in all of them found a positive facial reaction, although clinically as well as serologically and galvanically there were no signs of spasmophilia. VAN DER ELST attempts in the *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* of April, 1929, to prove that the facial reflex is not an expression of mechanical hyperirritability of the nerves, but a reflex of which the sensitive area is situated under the zygomatic arch and originates in the mimic muscles of the upper lip, the wings of the nose and the temple. It is present, he says, in 50 per cent of all human beings, and is intensified in neuropaths and persons with spasmophilia. In the latter, a *genuine* facial phenomenon can in addition often be elicited by percussion of the main branch of the nerve.

The lecturer has hitherto tested these facial phenomena on about one hundred children and found that Thiemisch's phenomenon may be present in psychically healthy children up to the age of at least 10 months. The same is true of Escherich's phenomenon, except if it is positive, in which case it has in the hitherto examined patients been a sign of an organic nervous disease (meningitis, encephalitis), spasmophilia or grave neuropathy. However, the material is too limited to permit any conclusions to be drawn. Finally, a positive facial phenomenon was found in 2 delicate children aged 1 1/2 and 2 months respectively (one of them demonstrated) and in one of 15 months with encephalitis, all of them lacking any sign of spasmophilia (normal calcium, phosphorus and electrical values, negative Trousseau and

peroneal phenomena) but all presenting a generally raised reflex irritability (including a positive Thiemisch's phenomenon). What was found does not agree with the general conception of the pathognomic significance of the facial phenomenon in spasmodophilia in infancy, but rather with the already mentioned investigations of STEVENSON and VAN DER ELST's conception of the facial phenomenon as a reflex, at least at this early age.

2. H. ERNBERG: *A combination of the adiposogenital syndrome with nervous symptoms of the basal ganglia.*

A boy aged 5 whom the lecturer had had under observation ever since he was a week old had been born at full term. In the course of the last two months of pregnancy, the mother had repeatedly been afflicted with severe labour pains. The child's weight at birth had been 3,100 gm. and his length 49 cm. It was noticed very soon after the child's birth that he did not cry and that the testicles had not descended into the scrotum. He sucked weakly, but was at first given only the breast, though later he was also bottle-fed on half-milk. At the age of a week there were catarrh and an infection of the throat. At one month the boy had high fever and jaundice. This diseased condition lasted with a falling temperature for 2 or 3 months. At the same time there was pronounced flaccidity and total aphonia. At about 4 months, the age at which he was admitted to the Sachs Children's Hospital, there was gradual improvement. The jaundice disappeared completely and the weight increased. At the same time there were rigidity and a certain spasticity of the left leg as well as movements of the hands resembling athetosis. The Wassermann and tuberculin tests were negative. In the next few months the hypotonicity improved, as did the partial spasticity and athetosis. Gradually these symptoms disappeared entirely. At the age of one, the boy was able to grasp. At 1 1/2, he cried for the first time. At 2, he began to talk, at 2 1/2 to crawl on the floor and at 3 to walk.

In the course of the last 2 or 3 years, symptoms have gradually appeared of adiposogenital dystrophy with the characteristic distribution of fat on the abdomen, the pubic region, the hips and the breasts. The penis is very small and the scrotum looks like a small fold in the skin, containing no testes. On examination, the skeleton was found to be normally ossified and the X-ray showed no alteration of the sella turcica. Weight 18 kg., height, 100 cm. The boy's mental development was on the whole that of a three-year old child's. There is still a cer-

tain awkwardness in his walk and lately he has shown a tendency to stammer. He is strikingly affectionate.

The combination of nervous symptoms (especially aphonia, hypotonicity with partial spasticity and athetosis) and symptoms of adiposogenital dystrophy suggest the probable position of an injury in the area of the basal ganglia above the hypophysis.

The nervous symptoms exhibit a certain resemblance to a number of symptoms in pseudobulbar paralysis (Oppenheim). The injury was probably incurred during intrauterine life. There has been progressive improvement independently of the therapeutic measures attempted (mainly Parke-Davis tetraglandol tablets).

3. I. LUNDHOLM: *The slow form of meningococcic septicaemia. (Published in the Acta Paediatrica.)*
4. I. LUNDHOLM: *Some different types of myatonia.*
5. H. ERNBERG: *Demonstration of Abl's electric breast-pump.*
6. I. LUNDHOLM: *Family infection of tuberculosis illustrating the duration of the pre-allergic period.*

Three children of the same family, aged 4 1/2, 3 years 2 months and 9 years respectively, previously healthy and with non-tuberculous parents, were infected by a man with fresh pulmonary tuberculosis and numerous tubercle bacilli who between June 13 and July 13 lodged in the family's only room, which he inhabited only at night.

M., aged 4 1/2, was taken ill on June 23 with erythema nodosum, pain in the legs and a slight cough. Admitted to the hospital July 5. Besides the erythema, there were dulness, short harsh râles and roentgenologically diffuse cloudy densification of the apex of the right lung as well as a hilus lymphoma the size of a date. This was interpreted as a primary complex with a large perifocal oedema. The temperature was 38° C. for two days, after which the child was afebrile. No cough, general condition unaffected. The lung symptoms had almost disappeared in 3 months, and the patient gained 2 kg. Suspension stability (one hour) on admission was 45 mm., and after 5 weeks, 12 mm.

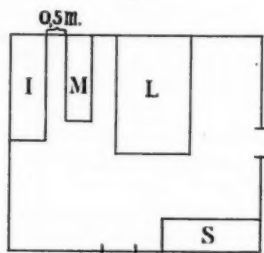
L., aged 3 years 2 months, fell ill July 7 with a barking cough and fatigue. Admitted to hospital July 30. A lymphoma the size of an unshelled almond on the right hilus. Transient dulness and short harsh râles in the right infraclavicular region. Slight cough. The temperature was 38° C. for four days, there-

after afebrile. Gained 1 kg. in two months. Suspension stability on admission 55 mm., after 4 weeks 12 mm.

S., aged 9, taken ill July 26, feeling tired. July 31, erythema nodosum. Admitted Aug. 2. Weakened breathing and bronchi in the left infraclavicular region. X-ray: a plum-sized lymphoma in the left hilus, and laterally below it, there was fresh scattered infiltration of the parenchyma. Improvement after 2 months. The temperature was about 38° C. for ten days, then afebrile. General condition good, a gain in weight of 1 kg. in 2 months. Suspension stability on admission 72 mm., after three weeks 17 mm.

All three children had a highly positive tuberculin reaction

Fig. 6.



I: infectious man.

on admission and in all of them, the disease was of the same comparatively benign character, viz., fairly slight fever, a good general condition, a suspension stability reaction which was high at first but fell rapidly, and increasing weight. In two of the children there was no cough, in spite of demonstrable alteration of the parenchyma and attacks of erythema nodosum.

Under such circumstances, the eruption of erythema nodosum is with the greatest probability a sign of an already developed allergy (cf. ERNBERG, WALLGREN), and the pre-allergic period can therefore for nos. 2 and 3 be limited to between 18 and 48 days, which agrees with the investigations of EPSTEIN and others, while in case 1, it lasted only 10 days, an exceptionally short time.

The clinical period of incubation (according to EPSTEIN the time between the infection and the breaking out of the disease) amounted to 10, 24 and 43 days respectively, and is found to stand in direct relation to the distance at which the children lay from the infecting man (see the figure); it is definitely stated

that this man was near the children only at night, but coughed much then.

The range of 3 to 28 days of incubation which DEBRÉ and others found in cattle after an inoculation dose of 1—0.001 mgm. tuberculin is not believed by EPSTEIN to have any analogy in man, since the latter's period of incubation has as small a time range as 3 to 7 weeks. Of course the conditions are more complicated here. When, as in this case of family infection, the infecting virus has the same virulence, the hereditary and hygienic conditions being the same for the exposed persons and their age with regard to susceptibility to tuberculosis infection also about the same, i. e., 3 to 9 years, then it is a question whether the degree of exposure may not in these children have played a part in determining the length of the period of incubation, though no final conclusions may be drawn.

Meeting Feb. 15, 1930, at the Allmänna Barnhuset (General Childrens Hospital).

1. I. JUNDELL: *A case of nodose rheumatism.*
2. N. MALMBERG: *A case of pulmonary tuberculosis with expectoration of sequestered tissue.*
3. I. JUNDELL: *A case of paratyphoid meningitis.*

A boy, C. G. G., born April 28th, 1929, admitted to the clinic on June 17, 1929, on a diagnosis of acute meningitis. Weight at birth 4045 gm., at the time of admission 4340 gm. The child, which had since birth been breast-fed and developed normally, suddenly fell ill on the morning of June 16 with violent vomiting, was very pale and bent double. It took the breast well, but vomited immediately after. On this day the stools were very thin (they had hitherto been normal, with no diarrhoea). The child had no convulsions. The mother had not been ill, had had normal stools and no signs of an affection of the bile passages.

Condition on admission: the child was well developed, the tonus somewhat increased, the tissues flabby. Heart, lungs, abdomen and ears revealed nothing pathological. The urine of alkaline reaction. Heller and Almén negative, Diazo negative. Sediment: 2 or 3 leucocytes in the field of vision and a few bacilli. In the blood, there were 10,500 white corpuscles per c.c. No strabismus, no convulsions. Knee-jerks increased. The an-

terior fontanelle was tense and strongly bulging. Lumbar puncture elicited no fluid. By ventricular puncture, 40 c.c. were removed of a thick, cloudy, reddish brown, fetid liquid containing predominantly polynuclear cells. An injection of 20 c.c. anti-meningococcic serum was made. Cultivation of the liquid on ordinary agar gave a growth of Gram-negative bacilli. On June 19 and 20, there were renewed convulsions and somnolence. The child sucked poorly. The bacteriological and serological examinations carried out in the course of the next few days gave the following results: Widal's blood test negative for typhoid and paratyphoid A and B, and Gärtner and Bang bacillus. Culture of the faeces revealed neither typhoid, paratyphoid nor Gärtner and Bang bacilli. The urine and ventricular liquid contained paratyphoid B. (Bacteriological for serological examinations made at the State Bacteriological Institute.)

The child, which at the hospital was almost exclusively breast-fed, from June 27th on passed numerous thin, slimy, shredded stools. The treatment consisted in repeated ventricular puncture.

The child died on July 29th.

During the hospital stay, the temperature curve was extremely irregular, rising sometimes to high fever with a maximum of 39.7° C., remaining normal at other times, and in the intervals falling to subnormal temperatures of as little as 34.5 .

The essentials of the *autopsy findings* were the following: There was no exudate over the convex part of the brain. At the base of the brain, especially over the cerebellum, there were great quantities of thick, greyish yellow pus. The lateral ventricles were filled with such pus and so greatly dilated that the brain was transformed into a thin bladder. At the beginning of the duodenum close to the pylorus there was a fresh ulcer with sharp edges in the mucous membrane. In the ileum and colon the lymphatic glands were slightly swollen, but there were no lesions. In the mesenterium the glands were greyish red and the size of peas. The spleen was fairly large and firm, with the cut surface smooth and brownish red. The kidneys, urinary passages and bile passages presented no mentionable changes. There were bronchopneumonial changes in both lungs.

The *mother* was, as has already been mentioned, entirely free of symptoms, and her temperature at the hospital, where she was admitted with the child, remained normal. Her blood contained 5000 whithe corpuscles per c.mm.; Widal test faintly positive for paratyphoid B in the blood. In the milk there was a trace of agglutination of paratyphoid B. Bacteriological examina-

tion of her stools on June 20th and July 19th revealed paratyphoid B.

4. N. MALMBERG: *A case of multiple malformation of the internal organs of a new-born infant.*

Meeting May 9, 1930, at the Epidemic Hospital.

1. B. G. NORDENFORS: *A case of meningococcic septicaemia.*

A boy aged 5. The patient had septicaemia with a fulminant course, large numbers of cutaneous haemorrhages and slight meningeal symptoms. Meningococci could be demonstrated directly in smears of the blood from the finger. The patient died after 24 hours.

2. G. HULTGREN: *On methods of distinguishing in culture between the diphtheria and the diphtheroid bacilli.*

The author reports on a method published in 1914 by the Finnish scientist af Heurlin. This method is based on the difference in the manner of growth of the diphtheria and pseudodiphtheria bacilli on dextrose-agar to which a 10 per cent normal soda solution has been added. In this medium, according to af Heurlin, the genuine diphtheria bacilli develop anaerobically while the pseudodiphtheria bacilli either grow aerobically or not at all. The author used a medium, modified by BURCKHARDT and ENRIQUEZ, of 1 per cent agar and 1.5 per cent dextrose with 12.5 per cent normal sodium hydroxide added.

No simultaneous toxicity tests were made in the course of the preliminary investigation. Of 30 tested strains, 17 had been isolated from patients with clinical symptoms of diphtheria. All except 2 grew anaerobically. All the strains from 7 diphtheria carriers grew anaerobically. The same was true of rods taken from the ear flow in a case of otitis preceded by clinical throat diphtheria. Rods nucleated at the poles from 2 cases of angina, one of poliomyelitis and 2 of chronic otitis did not grow anaerobically.

In the further investigations, toxicity tests were made in all the 49 cases. Specimens were taken from the throat or nose in 28. Only 5 of these were taken from patients with clinical diphtheria, all of them toxic and growing anaerobically, and one from a case of pseudo-croup proving atoxic and refusing to grow

anaerobically. The remaining 22 strains were taken from carriers and in 18 cases showed that toxicity was accompanied by anaerobic growth. Five laboratory strains, all of them toxic, grew in the characteristic way. Sixteen ear specimens all showed complete simultaneity of toxicity and anaerobic growth. The author recommends this method of diagnosing rods from the ear secretion.

The author's attempts to differentiate bacilli according to their capacity of decomposing glucose and saccharose were not successful, nor has he found any agreement between their toxicity and their haemolysis on blood-agar.

3. R. HUSS: *The suspension stability reaction in acute poliomyelitis.*

On the basis of observations on the suspension stability in about 60 cases of acute poliomyelitis, the author is able to state that there is usually in the first four days of illness a slight pathological rise to 15 or 20 mm., after which the reaction, first rapidly and then more slowly, returns in the course of about three weeks to normal values. The course of the curve remains about the same whether the case is one with or without paresis.

4. P. FRITSCH: *The suspension stability reaction (SR) in children with chronic tonsillitis.*

At the surgical department of the Crown Princess Louise Nursing Home, hundreds of patients are treated annually for chronic hypertrophied tonsils. Here the operation is not, as in most hospitals in Stockholm, made at the out-patient department; because of the frequently inferior social position of the patients, they are kept at the hospital for a few days, making possible a more detailed general examination.

When last winter (1929—1930) I was attached to this department for 4 months, I seized the opportunity of examining the abundant material available to investigate the behaviour of the SR in this disease. I considered a rise in the SR as not unlikely, and since chronic tonsillitis is a fairly common trouble of childhood, it may be of some importance to throw light upon these conditions. Quite often the general condition of these children is affected. They are frequently delicate, pale and thin and have a poor appetite. There may for instance be reason to suspect the presence of bronchial gland tuberculosis. Is there an active process? May the SR in such or similar cases be used for differential diagnosis? Or does chronic tonsillitis raise the

SR? To find the answers to these questions, I made the series of examinations reported herein, after having searched the literature in vain for a corresponding investigation.

Specimens were taken from each case to be operated on, with the exception, owing to technical difficulties, of such as were less than 4 years old.

An ordinary clinical examination and Pirquet's cutaneous test had been made on all the patients. Only positive findings are reported.

It was my purpose to test the SR before operation, since the usual requirement at that time is that the patient has been without infection or fever for at least a fortnight, at the patient's return visit about 10 days (actually from one to three weeks) after the operation, and again at a later return after one to three months. A number of patients did not return, however, nor was I able to make a last control test of the patients operated on during the latter part of my connection with the department.

I used Kifa's apparatus, Westergren's method, and carefully followed the directions. Specimens were always taken from the cubital vein after brief constriction and put up for sedimentation about three (never more than five) hours later. The tube-rack was always set in the same place at a temperature of 19–20° C. The readings were made after 1, 2 and 24 hours by myself or a reliable nurse (always the same one). After the 2-hour reading, the rack was slanted to an angle of 45°. The specimens were always taken at the same time of the morning, as a rule an hour or so after the patients had had a light meal. On the whole, WESTERGREN ascribes very little importance to the intake of food in relation to the SR.

An SR value of up to 7 mm. after one hour is regarded as normal, and 8 to 11 as transitional. WESTERGREN says in his doctor's thesis: »... dürfte es in der Praxis zulässig sein für Kinder von etwa dem vierten Lebensjahre an dieselben Normalwerte anzunehmen, wie sie oben für erwachsene Frauen angegeben sind (normal bis 7 mm., Grenzwerte 8–11 mm.)». He adheres to these values in subsequent discussions, and I cannot find that they have been disproved.

In all, I examined 102 patients, 4 of them before operation only (normal cases), 40 twice and 58 three times. The patients' ages (counting $3\frac{1}{2}$ to $4\frac{1}{2}$ as 4, and so on up the line) were the following: 5 patients, 4 years, 19 patients, 5, 14 patients, 6, 16 patients, 7, 19 patients, 8, 12 patients, 9, 15 patients, 10, 6 patients, 11, and 5 patients, 12. As we see, most of the patients were about 8. The average age was 7.9 years.

Of the 102 patients examined, 79 presented normal values before operation while 9 had transitional values and 14 pathological ones. A brief record of cases with more than normal values follows.

Cases with pathological values.

No. 1. R. M. L., a girl aged 8. SR before operation 23 mm. after one hour, 49 mm. after 2 hours. 120 mm. after 24 hours. First return visit, the values were respectively 15, 32, 127 mm. Second return visit, 5, 14, 131 mm. Two to three weeks before operation the patient had had angina and ear trouble. On admission, mild cervical lymphadenitis. At the last return visit, the patient was well and lively, no pathological symptoms.

No. 2. L. V. J., a girl aged 6. SR 24, 55, 130 mm. before operation, 9, 22, 130 mm. at one return visit. The 8 days before operation she had been well, but prior to that "had a cold". At the time of the visit, she had a slight cough and catarrh.

No. 3. E. T. G., a boy aged 7. SR 13, 33, 127 mm. — 10, 23, 125 mm. — 5, 15, 123 mm. Well only 8 days before operation. Suffered frequently from epistaxis. Pale.

No. 4. I. B. E., a girl aged 10. SR 14, 41, 123 mm. — 17, 44, 118 mm. Four weeks before operation "sore throat", and since then not quite afebrile. Subfebrile temperature at operation. Bilateral cervical lymphadenitis.

No. 5. L. S. E. K., a boy aged 5. SR 21, 52, 119 mm. — 17, 40, 121 mm. Eight days before operation "had a cold" with a temperature of up to 40° C. On operation, rhinitis and bilateral cervical lymphadenitis (the size of nuts).

No. 6. M. E. M., a girl aged 5. SR 43, 82, 132 mm. — 5, 16, 122 mm. Well only eight days before operation, often had "colds" with fever. Cervical lymphadenitis.

No. 7. G. A. T., a boy aged 10. SR 33, 67, 132 mm. — 7, 17, 116 mm. — 4, 11, 120 mm. Tonsillotomy in 1925. Six days before operation, reddened throat and the right ear drum pink. Had previously had recidivating otitis. Pirquet positive, vitium cordis.

No. 8. B. Å., a girl aged 11. SR 12, 42, 123 mm. — 1, 2, 112 mm. — 9, 21, 121 mm. Frequently had bronchitis. A fortnight before operation, fever. A fortnight before the last return visit a temperature of 39.9, then healthy.

No. 9. I. E. K., a girl aged 7. SR 18, 44, 124 mm. — 6, 21, 120 mm. Healthy only ten days prior to operation. Pirquet positive. A sty on the right eye.

No. 10. E. E. E., a girl aged 6. SR 16, 41, 115 mm. — 32, 58, 125 mm. Healthy a fortnight before operation. The father had a "cold".

No. 11. B. J., a girl aged 7. SR 25, 63, 118 mm. — 4, 12, 123 mm. — 32, 63, 114 mm. The first specimen was aerobic. Four weeks before operation "influenza" and swollen glands. Bilateral cervical lymphadenitis (bean-sized).

No. 12. B. L. K., a girl aged 8. SR 20, 45, 127 mm. — 12, 32, 130 mm. X-ray treatment for cervical lymphoma, the last time 18 days before operation. Pale, thin child. Mild rhinitis. A fortnight before the control test, chicken-pox.

No. 13. M. J., a girl aged 8. SR 12, 30, 129 mm. — 12, 26, 127 mm. — 10, 25, 130 mm. Healthy the last fortnight. Evening temperature the last two days 37.7. Objectively normal.

No. 14. M. B. K., a girl aged 5. SR 27, 57, 123 mm. — 4, 11, 120 mm. Had previously had a "sore throat". Well the last 8 days. Pale and thin child. Cervical lymphadenitis (the size of nuts on the right, of beans on the left).

Cases with transitional values.

No. 1. L. R., a boy aged 7. SR 9, 25, 124 mm. — 9, 35, 127 mm. — 8, 29, 126 mm. Vaccinated two weeks before operation. Bilateral cervical lymphadenitis (the size of almonds).

No. 2. E. B., a girl aged 10. SR 8, 23, 124 mm. — 13, 43, 133 mm. — 4, 37, 124 mm. Afebrile a week before operation. Serous rhinitis. Heart: dulled tones.

No. 3. D. N., a girl aged 8. SR 8, 33, 116 mm. — 6, 18, 218 mm. — 4, 12, 112 mm. Well a fortnight before operation.

No. 4. G. S., a girl aged 5. SR 11, 32, 127 mm. — 4, 10, 119 mm. Bilateral otitis, healed 10 to 14 days before operation.

No. 5. M. R. A., a girl aged 9. SR 9, 26, 125 mm. — 9, 25, 131 mm. — 16, 40, 135 mm. Treated at hospital for pleurisy until one month before operation. Serous rhinitis one week before operation.

No. 6. A. J., a girl aged 10. SR 8, 21, 121 mm. — 6, 15, 125 mm. — 7, 18, 130 mm. Angina with fever until 10 days before operation.

Nr. 7. A. G. J., a boy aged 7. SR 8, 27, 122 mm. Well 14 days before operation. Pale child, large cervical lymphadenitis. Heart: indistinct tones. Went to the country after operation.

No. 8. G. H. S. J., a boy aged 7. SR 10, 17, 122 mm. — 32, 68, 125 mm. — 12, 31, 126 mm. Well the last two weeks, bronchitis before then. Small cervical lymphadenitis, treated with X-ray for three months. Thin child.

No. 9. H. B., a boy aged 8. SR 8, 21, 123 mm. — 10, 29, 130 mm. — 10, 28, 129 mm. Chronic serous rhinitis. Well the last two weeks.

Since we know that an increase in the SR persists for quite a long time — an increase after ordinary angina, for instance,

may remain for a month — the increase in 11 of the cases with pathological values is easily explained. Of the remaining 3, we find that no. 11 has a history of influenza four weeks before operation and on admission inflamed glands the size of beans in the neck. In no. 10 (SR 16 mm.) there is no history of any infection, but since the father was said to have had a »cold», and since we know how easily these children are infected, it seems very likely that this patient had a mild infection which escaped notice. No. 13 with an SR of 18 was subfebrile on the two days before operation on which the temperature was measured.

Of the cases with a transitional value, there were only three in which no plausible explanation of the rise in the SR could be discovered, but since all these cases (nos. 3, 7 and 9) had values of only 8 mm. after one hour, I feel I need not ascribe any great importance to them.

Of the 102 cases examined, only three had pathological SR values which could not with any fair amount of certainty be explained by causes other than the chronic tonsillitis, but there is every likelihood that there were other causes even in these. On the basis of this investigation, I feel justified in concluding that chronic hypertrophic tonsillitis does not raise the SR. No effect of the appearance, size, presence of plugs or the like was observed.

Of the 82 cases in which a second examination was made within two weeks after operation, the SR had risen in 44. The increase was more than 8 mm. in only 5 cases. In 23 cases the increase was less than 3 mm. In the remaining 38 cases there was no increase, but sometimes even a slight diminution. According to PERMAN, LÖHR and others, the SR increases after operations to from 25 to 50 mm. This increase usually persists for 10 to 14 days, and its degree is believed to stand in direct proportion to the seriousness of the operation. This might suggest that tonsillectomy, at least in the practically bloodless form in which it is made at the Crown Princess Louise Nursing Home, is in this respect also a minor measure. Subjectively the children appear very slightly affected. (The method was introduced by Dr. NILS H. YGBERG, who has adapted its main features from Waugh and Dennis Brown, London. The technique is described in *Svensk Läkartidning*, no. 22, 1927.)

At the third test, the SR had usually returned to normal even when there had been a rise after operation. Otherwise the values corresponded with those at the first and second tests unless infections and the like influenced the results.

5. L. A. SANDBORGH: *Trials of combined active and passive diphtheria prophylaxis.*

In the course of a sweeping diphtheria epidemic at the *Vanförestalt* (Home for the Disabled) in Stockholm in February, 1930, an attempt was made by means of active and passive immunisation to protect the patients with a positive Schick reaction. Of these, 41 in number, 28 were children ranging in age up to 15 years. The children between one and five were immediately given 500 international units of antidiphtheritic serum, those from 6 to 10, 1,000 units and the rest 1,500. All patients under 15 (19 in number) were vaccinated after two weeks with anatoxin (Ramon), the first dose consisting of 0.5 cc., and the 2nd and 3rd of 1 cc. given at intervals of two weeks.

Of the patients treated, 8 were still at the Home two weeks after the termination of immunisation, all of them with negative Schick reactions.

All the patients tolerated the vaccination with no mentionable reaction.

None of the immunised patients contracted diphtheria.

6. A. LICHTENSTEIN: *Experience of the prophylaxis of scarlet fever.*

Combined active and passive scarlet fever prophylaxis was tried on persons with a positive Dick reaction exposed to the scarlet fever infection. After injection of scarlatinal antistreptococcic serum or convalescents' serum, 10 to 20 and 25 to 50 c.c. respectively, the Dick reaction usually changed to negative. With the serum, rising doses were given of a vaccine made up of scarlatinal streptococcic toxin, 30 to 300 skin doses, and streptococci, 1 to 50 billion to each dose.

The results in about 100 cases were encouraging; none of the patients treated contracted the disease. Published in full in the *Acta Paediatrica*.

Meeting Oct. 10, 1930, at the Crown Princess Louise Nursing Home.

1. Agenda of the section. A. FÜRSTENBERG elected chairman for 1930—1931.
2. W. WERNSTEDT: *Two cases of disturbance of speech.*
3. T. FREDBÄRJ: *A case of cirrhosis of the liver with caput Medusae.*

A boy aged 6. Hereditary history normal. The parents healthy. The mother had had no miscarriages. The patient had been born six weeks before term with a birth weight of 1,750 gm. In April 1926, when the patient was three, the mother discovered that he had a network of veins on the chest and abdomen. She sought medical advice, and a Wassermann was taken on both the child and its parents: negative in them all. The child was treated with quartz light irradiation, iron and quinine and improved. The network of veins gradually grew larger, but the patient remained well and active, was outdoors and played with other children, though he grew tired more quickly. His face was never yellow. The next three years he was fairly well until the spring of 1929, when he began to decline and was always very tired. Admitted to hospital May 11, 1929. At the time he exhibited a powerful caput Medusae, loss of weight, and an enlarged liver and spleen. The colour of the skin was normal. His condition otherwise was also normal. Blood: white corpuscles 3,500, otherwise normal. Urine, Heller, Almén and Diazo negative, bile pigment reactions negative, Schlesinger positive. Faeces: Schlesinger positive, otherwise normal. Pirquet negative, Mantoux positive to 0.1 mgm. Wassermann negative, suspension stability 15/36. X-ray of abdomen: enlarged liver and spleen and several calcified glands. Lungs; calcified glands in the hilus of both lungs. Bromosulphalein test May 24 and June 20, normal pigment excretion. Blood serum May 30 and June 20: Meulengracht 1: 5—7, Hijmans v. d. Bergh negative, furfurol test negative, Schlesinger negative. Rectoscopy: no varices visible. June 4, distinct symptoms of ascites. June 15, 0.10 caffein was given three times daily, whereupon the patient passed very much water for a few days and the symptoms of ascites disappeared. The patient occasionally had diarrhoea in the course of his hospital stay. Discharged June 22. He was active during the summer, playing outdoors. In August his abdomen was swollen for a fortnight, after which he passed much water and it returned to its normal size. On Feb. 14, 1930, the patient after physical exertion (he had been pushing a sled for several hours) violently vomited blood in the evening. He did this repeatedly during the night and died next day.

The diagnosis of cirrhosis of the liver is probably correct in consideration of the symptoms (caput Medusae, haemorrhage from the oesophagus, enlargement of liver and spleen, ascites, loss of weight, diarrhoea and the presence of urobilin in the urine and faeces).

The etiology is probably tuberculosis, according to the literature a common cause of liver cirrhosis in children.

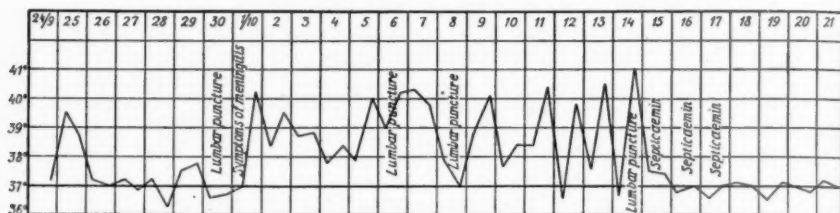
4. A. GUNTHER: *A case of lymphosarcoma.*
5. T. FREDBÄRJ: *A case of ulcer of the duodenum.*
6. S. ANDERSSON: *A case of kidney stones.*
7. W. WERNSTEDT: *A case of congenital heart disease.*

Meeting Nov. 14, 1930, at the Sachs Children's Hospital.

1. A. S. PETTERSSON: *A case of suppurative meningitis in which the patient recovered.*

U. N., a girl aged 2 ³/₄ years. Had previously been well except for convulsions appearing since Sept. 1929 in conjunction with high fever. Admitted for such a convulsive fit to the Sachs Children's Hospital at the end of September 1930. At the time of admission, the general condition was not affected, but the throat was highly reddened and swollen; otherwise there were no objective symptoms of the internal organs. At first the temperature was high (more than 39° C.) but later returned quickly to normal. About a week after admission, when the patient had been afebrile for 4 or 5 days, lumbar puncture was made, showing nothing abnormal. Initial pressure 120 mm. Hg., Pandy and Nonne negative, 3 cells to the c. mm. The next morning, Oct. 1, 1930, there was a sudden and great change in the patient's condition. From having been lively and well, her condition was now profoundly affected, and she was very pale, lethargic, somnolent, and hyperaesthetic. She also vomited. In the evening there was some stiffness of the neck and Lasègue's sign was faintly positive; the temperature was 40° C. Lumbar puncture five days later. Initial pressure 285 mm. Hg., very cloudy fluid, 3,000 cells to the c. mm. No bacteria in direct cultures. Ears normal. Symptoms of meningitis diminished. After a few days (Oct. 6) lumbar puncture was made again, the cells being then down to 600 per c. mm. Culture of the spinal fluid at the State Bacteriological Laboratory gave slightly haemolytic streptococci. Bacteria for culture were also taken from the throat, and proved to be of exactly the same kind as those in the spinal fluid. The patient had high fever of a partly remitting type for a fortnight,

Tab. 5.



Temperature curve. Ulla Nyholm. Case I. (Purulent meningitis, cured.)

after which the temperature suddenly became quite normal (see temperature chart) and at the same time the symptoms of meningitis diminished and disappeared. Lumbar puncture Oct. 29, revealed 28 cells to the c. mm.

The symptoms of meningitis appearing immediately after the first lumbar puncture first threw considerable suspicion on the puncture as being the etiological factor. However, the puncture had been made with all the customary measures of precaution — careful sterilisation, no violence, only one puncture — and this etiology therefore seemed unlikely. Nor was there any reason to suspect otitis media as the cause, since the drum membranes were intact. The angina preceding the meningitic symptoms then remains as the most likely origin. The circumstance that there were the same streptococci in the spinal fluid and throat seems to support this supposition.

The patient was treated with hexamethylene tetramine, 0.25 gm. three times daily, lumbar puncture and septicaemin (iodobensol methyl diformin, containing 42 per cent iodine) 1 ampulla intramuscularly 3 days in succession.

That the lumbar punctures played a certain part in the therapy seems likely, but no definite conclusion can be drawn as to the effect of the septicaemin, since it was not given until the evening of the day on which the temperature had already become perfectly normal both morning and evening. After it, however, the temperature remained normal.

2. H. ERNBERG: *A case of intestinal infantilism treated with bananas.*

A girl aged 6 $\frac{1}{2}$. For the first two or three months of life, she was breast-fed. She did not increase satisfactorily in weight after the end of her first year. At 1 $\frac{1}{2}$ she had persistent enteritis and in conjunction with it scurvy. This was followed by

very mild symptoms of a cold accompanied by diarrhoea. From the age of two, her bowel movements were copious and her abdomen very large.

Admitted to the Sachs Children's Hospital March 27, 1930. After a three-week period of diarrhoea, her condition was wretched. Weight 13,300 gm. The child was extremely weak, being unable to sit or even hold her head up. The large abdomen was in striking contrast to the thin, delicate body. There were several symptoms of neuropathy.

After a few days' mixed feeding and the administration of bismuth and calcium with no mentionable improvement, the banana treatment was instituted. Increasing rations of bananas were given, the child starting each meal with mashed bananas. The amount was gradually increased so that the child was finally getting 8, 12, 15 and even larger numbers of bananas daily. Their weight peeled amounted at certain periods to about one kilogram daily. Bread, butter and milk were decreased. There was rapidly a change for the better, and the child gained almost 5 kg. in the course of 4 months. She became gradually more cheerful and approachable. After a period at home, she became worse and had anorexia. After another period at the hospital she again improved with the banana treatment. The copious faeces, though no longer formless, the large abdomen and an intense reaction to slight throat infections together with loss of weight still remained.

3. A. S. PETTERSSON: *Two cases of spontaneous pneumothorax with different pathogeneses in infants.*

Case 1. A 2 to 3 months' old child with spontaneous pneumothorax in the right lung caused by a tuberculous process in it.

Case 2. An infant aged 16 days, admitted to the Sachs Children's Hospital with spontaneous pneumothorax on the left caused by a lesion of the lung from fracture of a rib.

4. H. ERNBERG: *A combination of pylorospasm and septicaemia.*

A girl aged 2 months. Weight at birth 3450 gm. Breast-fed. By the 6th week she had gained 840 gm. Slight vomiting since the age of one month. The last 14 days violent, spurring vomiting, constipation and loss of weight. In addition, both the child and its parents caught cold at about the same time.

On admission to the hospital Sept. 25, 1930, the patient

had typical pylorospastic vomiting. There was no constipation, but small mucous stools. Strong ventricular peristalsis. The patient was very pale. In the urine there was a strong albumin reaction, casts and isolated leucocytes. The throat was greatly reddened. The temperature was irregular with a subnormal tendency. SR 14 mm. in one hour. The next few days there was brownish or bloody vomiting and oedema of the arches of the feet and the abdomen. In addition to the pylorospasm, there was plainly a very serious septic condition.

In spite of the severe symptoms of pylorospasm, the child was kept on water for two days, after which the urine was free of albumin. This was followed by feeding with mother's milk in gradually rising doses. At the same time, a blood transfusion from the mother was made and haemoplastin and subcutaneous injections of physiological salt solutions were given. The weight fell to 3,100 gm. but the oedema disappeared and the vomiting ceased being haemorrhagic. After about two weeks at the hospital, the weight stopped falling and an improvement in the previously low condition could be discerned. Atropin treatment was then instituted. Under this treatment, the child gained weight and the symptoms of pylorospasm diminished. The child was discharged at the age of four months in a good condition, weighing 4,100 gm. The mother had continued giving the child the breast during its hospital stay.

Meeting December 13, 1930, at the Allmänna Barnhuset (General Children's Hospital).

1. I. JUNDELL: *A case of chronic polyarthritis.*
2. C. GYLLENSWÄRD: *Tests of chicken-pox vaccination.*
3. Y. ÅKERRÉN: *A contribution to the diagnosis and therapy of the rheumatic affections of the heart.*
4. U. HJÄRNE: *A contribution to our knowledge of the prognosis in spasmophilic children.*
5. N. MALMBERG: *A case of congenital vitium cordis.*
6. Y. ÅKERRÉN: *A case of anaemia in earliest infancy.*

Meeting February 13, 1931, at the Epidemic Hospital.

1. S. ANDERSSON: *A case of scarlet fever.*
2. A. LICHTENSTEIN: *Experience of scarlatinal serum.*
3. R. HUSS: *A simplified method of testing the toxicity of diphtheria bacilli.*

The method hitherto used of making pure cultures before testing the toxicity of a diphtheria specimen was expensive and took so much time that it was practically prohibitive for clinical adaptation. The author gives a report on the method elaborated 1916 to 1922 by the Americans WAYSON and FORCE, which consisted in testing the toxicity directly on the mixed primary specimen. Corroborative tests made by the author, although still in a preliminary stage, have hitherto shown great agreement with the toxicity tests performed on the same strains after pure culture.

4. P. HOLMSTRÖM: *Some remarks on paroxysmal tachycardia in children.*

There are about twenty cases of paroxysmal tachycardia in children described in the literature. Their ages ranged from 9 weeks to 13 years. In half the number, there were symptoms of cardiac insufficiency. The mechanism of the disease is still more or less obscure and its morbid anatomy uncertain. A disposition for the disease and an eliciting factor are allowed for in the etiology. Electrocardiography is the best means of interpreting the symptoms. The prognosis is uncertain.

The author's own case: a boy aged 24, admitted to the Epidemic Hospital for diphtheria, contracted rheumatic polyarthritides and endocarditis and later on during the afebrile stage, paroxysmal tachycardia with frequent brief attacks daily for a fortnight. At first there were in addition signs of partial heart block. The patient, who had no pronounced symptoms of compensation, was treated with choroidin (less than 6 tablets of 0.10 each daily). Discharged free of symptoms with vitium cordis.

5. A. LICHTENSTEIN: *Treatment with convalescents' serum in poliomyelitis.*

Meeting March 18, 1931, at the Crown Princess Louise Nursing Home.

1. W. WERNSTEDT and F. WAHLGREN: *A case of tuberculosis of the mesenterial glands in post mortem examination.*
2. A. GUNTHER: *A case of psoriasis treated with trypaflavin and quartz light.*

A boy aged 5 $\frac{1}{2}$, suffering from acute general psoriasis was treated with intravenous injections of trypaflavin and irradiation with mercury quartz light. He was first given 1 $\frac{1}{2}$ c.c. of a 1 per cent solution, and since he was found to tolerate the injections well, the dose was gradually increased to 5 c.c. The injections were made 2 to 3 times weekly. He was irradiated daily with a lamp which usually produced erythema after 3 minutes. Although the first irradiation lasted only half a minute, there was a powerful erythema followed by re-eruption of the psoriatic foci. The time was reduced to quarter of a minute, after which it was slowly increased, and the patient had no discomfort from the treatment at all. In the course of the first part of the treatment, the process in the skin spread, but after a fortnight a rapidly progressing improvement set in. The patient has had no relapse in the whole time of observation (one year).

3. T. FREDBÄRJ: *A case of ichthyosis.*

A boy, aged 4, an only child. No skin diseases in the family. Since the age of one, the patient's skin all over his body except his hands and face had been dry and scaling, and of a dirty, yellowish grey colour. He was treated by several doctors and at hospitals with various ointments, but had not improved mentionably. Otherwise he was lively and well. No itching. On admission to this hospital, the skin of his entire body with the exception of the top of his head, his face and hands was dry, coarse and scaling; the thighs and lower parts of the legs had a fish-scale appearance with large scales, and around the elbow, knee and ankle-joints, the skin was like leather, a dirty grey in colour and scaling in smaller flakes, from the size of pinheads to that of grains. No other pathological symptoms. Blood picture normal. The patient was treated with soda baths and repeated inunction of salicyl-vaseline; discharged after three weeks with the skin changes entirely gone.

This disease, which is usually hereditary, sets in as a rule in the second year of life and persists for the patient's whole lifetime. No effective method of treatment is known, but temporary relief can be given, as in this case, if no more serious form of the disease is involved. This disease is not entirely unusual; in the course of the last 16 years, 15 cases of it were treated at this clinic.

4. G. ANZÉN: *Infectious mononucleosis.*

Meeting April 17, 1931, at the Allmänna Barnhuset. (General Children's Hospital.)

1. I. JUNDELL: *Cases of erythema nodosum with negative tuberculin reactions.*

Case 1. B. J. I., born April 11, 1923, admitted to the clinic Sept. 25, 1929. No exposure to tuberculosis was demonstrable. The child's appetite was poor all September. No cough. On Sept. 20, there was an eruption on the legs; the temperature Sept. 23 and 24, 37.8° C.

Condition on admission: typical erythema nodosum efflorescences on the lower part of the legs. The throat was reddened, and the tonsils were large and cleft. The temperature on the day of admission was 38.5. The week after admission the maximum temperature was 37.7 and later for a month between 36.9 and 38. Tuberculin tests: Sept. 25, Moro negative, Oct. 1, Mantoux $\frac{1}{100}$ mgm. negative, Oct. 6, Mantoux $\frac{1}{10}$ mgm. negative, Oct. 14, Mantoux 1 mgm. negative, Oct. 21, Mantoux 3 mgm. negative, Oct. 28, Mantoux 10 mgm. negative. X-ray examination Sept. 27 and Oct. 31 gave negative findings in the lungs and hiuss glands.

*Case 2.*¹ N. R. A., born August 14, 1927; brother of Child S. A. A. (case 3), admitted to the clinic July 24, 1929. 4 days before admission eruption on the legs.

The father at the age of 15 years was supposed to suffer from tuberculosis of the left lung, but clinical and X-ray examinations one year later gave negative findings as well as several renewed clinical and X-ray examinations (the last time 1931). At my examination, autumn 1932, of the father and the mother no suspicious signs of tuberculosis.

Condition on admission: Typical erythema nodosum. In the first days of his hospital stay his temperature was between 38

¹ Parts printed in small type are additions to the proof.

and 39° C, but the throat was also reddened at this time. During the last week of his hospital stay — he was discharged Aug. 8 — he was afebril. The X-ray examination showed a slightly intensified lung structure, otherwise negative finding. Moros tuberculin test on Aug. 8, 1929, negative. Because he was treated at the hospital in my absence no further tuberculin tests were made at this occasion.

In October 1932 repeated tuberculin tests, viz. Oct. 20 Moro, Oct. 22 Mantoux with 1 mgm. tuberculin, Oct. 27 Mantoux with 3 mgm. tuberculin; all these tests with negative result. Clinical examination Oct. 1932 also gave negative findings. X-ray examination Oct. 21, 1932: In the right lung hilus a bean large gland shadow and laterally from there at thin interlobar string.

Case 3. S. A. A., born August 21, 1925; admitted to the clinic Jan. 20, 1931; brother of the child N. R. A. (Case 2). Has in the course of the last year been easily fatigued, and in the last month had coughed slightly. He fell ill on January 16, 1921, with pain in the legs and the back, and painful efflorescences appeared on the legs and the left forearm. For 1½ weeks previous to his admission, he had fever with a maximum temperature of 40.6° C.

Condition on admission: The throat was somewhat reddened. On the extensor surfaces of the legs and forearms there was typical erythema nodosum. There were no other mentionable clinical findings. The temperature during the entire hospital stay (about three weeks) was entirely normal. The tuberculin tests were the following: Jan. 20, Moro negative, Jan. 24, Moro negative, Jan. 28, Mantoux 1/10 mgm. negative, Jan. 31, Mantoux 1 mgm. negative, Feb. 3, Mantoux 3 mgm. negative. The X-ray examination revealed no changes either in the lungs or the hilus.

Autumn 1932 repeated tuberculin tests, viz. Oct. 20 Moro, Oct. 22 Mantoux with 1 mgm. tuberculin, Oct. 27 Mantoux with 3 mgm. tuberculin; all these tests with negative result. Clinical examination Oct. 1932 without findings. X-ray examination Oct. 21, 1932, revealed 2 bean large gland shadows in the right lung hilus and at the basis medially a condensed string (atelectasis; in the spring 1932 the child had gone through a severe bronchitis).

Case 4. E. W., born, Dec. 25, 1923, admitted to the clinic Feb. 10, 1932. No exposure to tuberculosis was demonstrable. The child had previously been well. The father and mother, whom I examined, were healthy. Five brothers and sisters were also healthy. On Jan. 15, the child was taken ill with efflorescences on the extensor surfaces of the legs. The temperature

was not taken. The school physician made a diagnosis of erythema nodosum.

Condition on admission. The efflorescences on the thighs were practically gone. The temperature during the hospital stay (about two weeks) was slightly raised, the maximum never going above 38.1° C. Tuberculin tests: Feb. 10, Moro negative, Feb. 13, Mantoux 1/10 mgm. negative, Feb. 16, Mantoux, 1 mgm. negative, Feb. 19, Mantoux 3 mgm. negative. X-ray examinations Feb. 12 and 13 revealed a slightly diminished air content paratracheally on the right; there were no sure parenchymal changes; in the right hilus a shadow of the size of an almond.

2. N. STENSTRÖM: *The electrocardiogram in the cod liver oil and Vigantol treatment of children.*

By way of introduction, the author recalled the experience gained in the experimental treatment of animals with cod liver oil by means of which pronounced degenerative alteration was produced in most of the organs of the body if a sufficiently large dosage was maintained for a long enough time. Cardiac lesions attracted the greatest interest since they are usually the most pronounced changes and can besides be demonstrated in life by the changes they produce in the electrocardiogram (to be called herein the Ecg). In children, anatomic alteration has also been observed. Vigantol was found to produce injuries of the same kind, both in animal experiments and in children who were given too large doses.

The investigation into the conditions dealt with here was carried out at the *Allmänna Barnhuset* (General Children's Hospital) in 1928 and 1929 in cooperation with Prof. I. JUNDELL. The study material consisted of healthy children ranging in age from new-born to about one year.

A report based on an investigation of the control material (a little more than 100 electrocardiograms) was made on the normal fluctuations of the Ecg during this period of life, in which the circulation adapts itself to the conditions in force at the beginning of postnatal life. During intrauterine life, the right ventricle is about as strong as the left, owing to the connexion between the pulmonary artery and the aorta (the ductus Botalli), but since after birth the systemic and pulmonary circulations divide, the left ventricle, which is subjected to greater pressure, gradually becomes stronger than the right. In the Ecg this change is reflected in the counter-clockwise twist of the heart's »electrical axis», which can be constructed from the leads of the two

Ecg's in the manner reported. These changes go on *continuously*. In the newborn infant, the Ecg is of the same type as in adults with hypertrophy of the right ventricle (for instance in advanced mitral insufficiency). The axis twists first during the first four or five months of life, but at 9 to 12 months, when the child is beginning to crawl about, stand up and generally to live more actively, there is another twist, so that the axis approaches more closely the position characteristic of the adult.

The length of time of the various phases of the spread of the impulse of contraction within the heart of the child is, compared with the corresponding time in the Ecg of the adult, comparatively long. The same is true of animals, and if the heart has not been subjected to any injuries, this time is practically the same in the newborn as in the adult. This presupposes an adaptation of the conduction of impulses to the size of the heart, from which it follows that the rate of conduction increases in direct proportion to the growth of the heart. In the healthy child for the first six months of life, the time of conduction (the P—Q interval in the Ecg) is 0.10 seconds and the time of the contraction's spread through the ventricles (QRS) 0.05 to 0.06 seconds.

In a number of children who did not get cod liver oil or Vigantol, changes were observed in the Ecg consisting in temporary increases with only partial restitution of these durations of time, and slight changes in form, appearing among other things as irregularities in the turning of the axis. On seeking the cause of this, we found that the Ecg changes always appear in connexion with infections. Even so slight a one as chicken-pox with hardly any fever at all or »influenta», i.e., a mild infection of the respiratory passages with fever might, even when the fever was no higher than 37.5—38° C., be accompanied by changes in the Ecg, obviously indicating that a cardiac injury (myocarditis) had been involved. Of course this was not so in every infection; usually the Ecg remained unaffected. Of the 24 control cases in which Ecg's were made (these were checked every other week, just like those of the subjects of investigation) 12 exhibited changes in conjunction with infections. For this reason, all those of the treated children in whom Ecg changes were found in such conjunction with infections that these could be suspected of being the cause of a cardiac lesion had to be excluded in the estimation of the treatment's possible injurious effect.

Cod liver oil (oleum jecoris) was given to 13 children of whom 4 presented alterations suspected of being due to infections. The dose was three teaspoons daily. One of the nine

remaining children who had only been treated for three weeks showed no changes in the Ecg, but all the others showed changes which appeared $1\frac{1}{2}$ to 2 months after the beginning of treatment. One child who had only been given 2 teaspoons of oil daily showed no alteration until after $3\frac{1}{2}$ months. The longest period of treatment lasted 8 months.

The changes were the same as those observed in animals, and consisted in a prolongation of the Ecg rates of time and the deviations of the curve from the normal, especially in the T summit, but also in the QRS complex, expressed among other things as irregularities in the normal turning of the axis. The changes were not progressive in the sense that a change corresponding to an injury with a certain position became gradually distincter at following tests, but instead the curve varied in appearance from time to time as it would have done if slight new lesions at other spots had appeared in addition to the first ones. These conditions are analogous with what has been observed in animal experiments.

Cod liver oil emulsion was given in doses of three desert spoons daily, corresponding to 3 teaspoons of the oil, to 5 children. The changes in the Ecg appeared in one case as early as a fortnight after the beginning of the treatment, in 2 to 22 days, and in 2 after $1\frac{1}{3}$ months. Plainly the administration of emulsified cod liver oil involves an increased toxicity for human beings, a condition which was previously observed to hold for white mice but not for other animals (such as rats, rabbits, cats, dogs, pigs and calves).

Vigantol was given in 18 cases, of which, however, only 8 were unmistakably uncomplicated. In 2 cases the dose was increased gradually (in 2 or 3 weeks) to 9 drops daily (Merk's Vigantol). They showed changes after two months. Three cases treated the whole time with 9 drops of Vigantol showed changes after 1 to $1\frac{1}{3}$ months, and in the remaining cases, which received as much as 24 drops daily, there were changes at the test made one month after the beginning of the treatment.

In two cases the possible toxicity of *yolks of eggs irradiated with mercury quartz light* was tested. In one case receiving 1 gm. irradiated fresh egg-yolk daily, no unmistakable changes had appeared after two months, at which time the treatment and observation had to be discontinued. In the other, in which irradiated egg powder was given, the first fortnight 1 teaspoon daily and later for 7 months 2 teaspoons daily, there were after $1\frac{1}{4}$ months changes of the same type as those appearing with cod liver oil and Vigantol.

These observations show that in healthy children, just as in animals, genuine injuries of the cardiac impulse conduction system and the myocardium are incurred after the intake of a certain amount of the medicine in question. These cardiac alterations are not, to be sure, so great that they endanger the life of the patient even after a year's medication or more, but they are probably not therefore without significance.

* * *

I have been asked whether treatment with such medicines should be discarded, and whether it is known if irradiation causes any injuries. Naturally medicines should not be discarded which have shown such excellent results and can hardly be done without, but they should be given in such doses and the period of treatment be so limited that injuries are to the greatest possible extent avoided. The results reported are a fair indication of the doses and periods of treatment that are not to be exceeded. Even much smaller doses than these may contain quantities of vitamins which far exceed the requirements. As to the question whether mercury quartz light has any injurious effects of the kind dealt with here, I am unable to say, but I am informed that this is being tested in another quarter.

Speaking of infections, it has been said that if the reported observations are correct, then practically everyone must have changes in the Ecg. Such is as a matter of fact the case. If for the sake of simplicity, we restrict ourselves to the time of conduction, we find that in adults it is as a rule as much as 0.15 to 0.18 seconds as against children's 0.10; only exceptionally do we find values as low as 0.12.

AGDUHR's and my own investigations have given us some conception of the possibilities of healing. Forty white mice were treated with emulsified cod liver oil until fatal alteration set in. Half the animals died or were killed after 5 months' treatment, and in the remainder the treatment was discontinued. Nine of the animals survived for seven months more, after which they were killed. A certain tendency toward healing could be discerned, but some of the Ecg changes remained permanent; this could only be interpreted, in accordance with the morphological examination of the animals' hearts, as meaning that no restitution of cells is possible when a certain stage of degeneration with destruction of cells has been reached, but that cells which have not entirely degenerated may survive and recover. A res-

titution consisting in neo-formation of cells to take the place of such as have been entirely destroyed I consider, on the basis of the electrocardiographic conditions, as highly unlikely as far as the impulse conduction system (cf. ganglion cells) is concerned. If the injuries, therefore, reach a certain stage they give rise to a permanent defect.

3. N. FAXÉN: *A case of twins with osteogenesis imperfecta.*

A pair of twin sisters born at full term, weighing 2,000 and 2,400 gm. respectively. Breast-fed until the age of 4 or 5 months, after which they were given Jundell's mixture. The first teeth came at about the age of a year. One of the children seemed at the age of 11 months to be rather sensitive in the right leg, but otherwise there was nothing in the history as to fractures.

Admitted to the medical clinic of the Central Hospital of Västerås at one year nine months. They were small for their age, weighing respectively 8,580 and 8,300 gm., were pale and had flabby muscles. They could sit without support but could not stand. Mentally they were backward, and could only babble, not talk at all.

Internal organs normal, with the exception of mild anaemia (both children had practically identical blood values).

Skeleton: In both children the head appeared large, 50 and 49 cm. in circumference respectively, with considerable parietal overgrowth but otherwise no alteration. The anterior fontanelles of both were open to the tip of the finger. A suggestion of rosary but no swelling of the epiphysis. The limbs were bent and shortened at several places. One of the children had 4 teeth, 2 of which she had cut the last few days, and the other had only two.

X-ray: Pronounced skeletal changes with loosening of the bone structure and an attenuated cortex. Several fractures at different stages of healing in the long bones. The fractured bones were broad, thick and shortened. The skull exhibits enlarged fontanelles and dilated sutures.

4. N. FAXÉN: *A case of renal rachitis.*

A boy aged 17, labourer. Judging from the history, there have been signs of renal insufficiency since the age of two (thirst, great quantities of urine), and since the age of 12, the urine had been infected and had a low specific gravity. The patient had

felt healthy but had been small until the age of 16 (1929). At that age he began to have pain and »swellings» in the legs.

On admission to the Central Hospital of Västerås in April 1930, he was strikingly small, measuring only 143 cm. in height and weighing 34.3 kg. The skeleton exhibited alterations which superficially recalled those common in rickets, viz., rosary, considerable swelling of the epiphysis of the legs and curving of the left leg below the knee. The X-ray was not that typical of rickets but revealed a considerable broadening of the epiphyseal cartilage and fringed edges in the latter.

The daily urine amounted during the hospital stay to between 1,000 and 2,000 c.c., the urine being always discoloured, cloudy, with a specific gravity of 1.007 at most, less than 1 per mille albumin, and the sediment containing quantities of leucocytes and fairly abundant coli. A water test showed complete renal rigidity.

The non-protein nitrogen in repeated tests was slightly raised, calcium 5 to 5.6 mgm. per 100 c.c., phosphorus about 10 mgm. per 100 c.c., P_h in the blood on two occasions 6.92. Relative metabolism 83 per cent. Sometimes there was a suggestion of the facial phenomenon, but no signs of manifest tetany. A test of the galvanic irritability gave values of 1.8 ma at most for the $COCl$.

The patient died of uraemia in conjunction with acute otitis.

Post mortem examination showed nothing pathological except in the urinary organs. The urethra and bladder were normal but the orifices of the ureters were dilated to a width of about 1 cm., the ureters themselves being winding and the size of the small intestine; there was bilateral hydronephrosis with extensive enlargement of the renal parenchyma.

Microscopic examination of the epiphysis offered no confirmation of the assumption of rachitic changes, but agreed fairly well with the normal epiphyseal appearance, though with a touch of hypoplasia.

5 H. SYLVAN: *A case of pyloric stenosis after sulphur irritation.*

Meeting May 22, 1931, at the Upsala Academic Hospital.

1. I. THORLING: *Our cases of operated pylorospasm.*

Since the autumn of 1926, 6 cases of pylorospasm were operated on, with no deaths; all were full-term children with the

weight at birth ranging from 3,360 to 5,500 gm. Vomiting began at the age of 2 to 4 weeks and was intense. On admission after a period of illness varying between one and three weeks, the weight was in one case about the same as at birth, and in the others above or below, in two cases more than 1,000 gm. below. Internal treatment was attempted in all the cases for from 5 to 16 days, but since the vomiting continued and it was difficult to keep the weight up to even the level it had had on admission, operations were performed. Runstedt's operation was made. Before operation, Ringer's solution was injected subcutaneously, the stomach flushed and stimulants given. Local anaesthesia was given in 4 cases, ether narcosis in one, and avertin-aethocain in one. There was no imminent danger during operation, which lasted without detriment to the children from 20 to 40 minutes. The different methods of narcotisation produced no difference of effect in these cases, with the exception of the avertin-aethocain, under the influence of which the child remained unconscious for two hours. After the operation in one case there was a subnormal temperature for 24 hours, and in most of the others a slight increase to 38° C. the first 24 hours. In one case the temperature was $39-39.5^{\circ}$ C. the first day. During operation in three cases, there were in the mucous lining small lesions which were sutured with 3 or 4 stitches giving no complications and without influence on the post-operative treatment. In one case there were temporary convulsions on the afternoon of the day of operation. The general condition after operation was in all the cases good, with nothing to cause uneasiness. The wounds healed uneventfully except in the first case, in which it was infected and did not heal until after tamponade had been made, at the end of 4 or 5 weeks; there was also suppurative orchitis, which was lanced. Even in this case, however, the outcome was favourable, though a slight weakness of the scar could be discerned at the postoperative examination. The children were fed mother's milk in spoons, about 20 c.c. every hour, beginning two hours after operation. The next day, 300 gm. mother's milk was given and the ration increased by 50 gm. daily until the children began to gain weight. After a week, the meals were usually reduced from 20 to 15 daily, so that gradually after a fortnight, more and more of the children were down to 5 or 6 meals daily, and were then given the breast directly. For about 4 or 5 days after operation, Ringer's solution was continued subcutaneously in diminishing quantities. The intestinal functions after operation gave no cause for uneasiness. In 2 cases lavage was necessary, and in 4, there was spontaneous defaecation after one

or two days. The operation had a prompt effect on the tendency to contract. After operation, there was only slight dribbling for 1 to 3 days in a few cases, and in only one (no. 1 with a complicated wound) did this continue for 2 or 3 weeks. Increased peristalsis, present in all the cases before the operation, remained after it in only one, in which it could not be discerned after the tenth day. The general impression of these cases of operation is decidedly that more severe cases which do not tend to improve after a short period of internal treatment should be operated on, whereby the hospital stay can be shortened considerably. Post-operative examination of these cases shows a perfectly normal development in them. They started gaining weight well only a few days to a week after the operation.

Discussion:

H. ERNBERG: Until quite recently, I have entirely done without surgical treatment of pylorospasm, both because of the excellent results we have been obtaining by internal treatment at the Sachs Children's Hospital and because this hospital has no special surgical ward.

However, since the surgical treatment undoubtedly shortens the period of illness, I did recently decide on operation in one case.

It was performed by Prof. Key at the Maria Hospital, and the child was immediately afterwards returned to the Sachs Hospital.

The patient was a boy aged one month. Admitted Feb. 26. Weight at birth 3,690 gm. Breast-fed. The characteristic symptoms set in on Feb. 16. Weight on admission 3,200 gm. The first week the child was given the usual treatment but kept on losing weight and was down after a week to 3,080 gm. On May 4, he was operated on by the Ramstedt method between 10.30 and 11 a.m. in local anaesthesia. A mastic bandage was applied over the wound. On the morning of the same day the patient had a meal at 6 o'clock. Subcutaneous injection of Ringer's solution and camphor stimulation. After operation, Ringer's solution was given twice more in the course of the day and from 5 p.m. on, 20 gm. of drawn-off mother's milk every other hour. The rations were gradually increased the following days. After operation, a steam tent was prepared. General condition good. At noon on the day of operation, the child vomited once (100 gm.) with a few streaks of blood ($1\frac{1}{2}$ c.c. haemoplastin was given subcutaneously) and at 9 p.m. he vomited again (20 gm.).

The next two days there were a few smaller vomits, and after that practically none. The temperature was raised for 2 or 3 days after the operation to 39.4°C. , followed by a lytic fall. The weight increased rapidly immediately after the day of operation. Patient discharged March 26 in an excellent condition and with a weight of 3,880 gm. The wound healed without complications.

The hospital stay after operation was only 3 weeks. It is of interest that all went well although the child was transported to another hospital for operation and back again after it.

2. U. HJÄRNE: *A diabetic family.*

3. G. HERLITZ: *Some cases of unusual diseases in childhood.*

Still's disease.

A boy aged 8, of a healthy family. Previous condition healthy. At the age of $5\frac{1}{2}$, the boy had had a sore throat without fever. Two weeks later he had fever and pain in the joints. Within a few months practically all the joints in the body except the jaws were swollen and ached when moved. This pathological condition lasted a long time with alternate periods of improvement and deterioration.

At the time of the present examination, all the joints of the extremities were extremely swollen, chiefly from swelling of the periarticular soft tissues. The cartilage and bone surfaces were shown by X-ray to be free of destruction in spite of the chronic course of the disease. No deforming exostosis nor any genuine ankylosis. The bone was very deficient in calcium. Periosteal overgrowth on the basal phalanges of the fingers. Extreme muscular atrophy. Considerably swollen packets of lymph glands in the armpits, groins, cubital areas, etc. Liver and spleen enlarged. Slight mitral insufficiency, otherwise the heart appears to be unaffected. Other internal organs normal. Secondary anaemia, resisting the ordinary treatment. SR usually about 100 in one hour. Number of thrombocytes in the blood at times over 1 million per c.mm. Slight leucocytosis, otherwise no characteristic blood alteration. Afebrile and subfebrile course. The boy had not gained in weight for more than a year. No spontaneous joint pains for a year. There were still long periods of remission and complete standstill in the development of the joint trouble, but on the whole it had progressed in the course of the last year. Careful massage and gymnastic treatment gave the best results. Attempts at treatment with fibrolysin according to Fröhlich's method were made, at first possibly with some effect, but later without success.

»Turmschädel» and the like in a newborn infant.

A boy aged 5 weeks. The family healthy. Boy born at full term. Weight at birth 3,350 gm. He had already at birth the characteristic shape of the skull and the other anomalies which he presented at the first examination, namely, cleft palate, congenital vitium cordis, perfect syndactylia on both hands and feet. The external configuration of the skull as in typical pyrgocephalus, with the highest point of the crown situated in a vertical line halfway between the eye and ear. A bulging forehead, premature synostosis of the coronal suture. The posterior fontanelle and the lamboid suture were not yet closed. The anterior fontanelle was situated in the forehead, its lower edge just above the root of the nose. X-ray examination of the base of the skull revealed the characteristic »lordosis» (short, steep orbital roof). Eyes: exophthalmos, hyperopia, 2 D, of both eyes, papillae strikingly pale and excavated, general atrophy of the fundus oculi. The child has undoubtedly been able to focus its glance since the age of a month. On the basis of the combination of *Turmschädel* and syndactylia, this case can probably be considered as one of acrocephalosyndactylia, of the hereditary variety of pyrgocephalus.

Hirschsprung's disease in a microcephalic idiot.

A boy aged 1 1/2, with microcephalic idiocy of the spastic type (probably after encephalitis) who at the age of one began to show signs of megacolon. He now presents the typical symptoms (vomiting, constipation, a large abdomen with visible peristalsis, and roentgenologically an unusually large, long and dilated colon sigmoideum).

4. HERMANSSON: *Two cases of caverns simulating pulmonary tuberculosis.*

Case 1. A girl aged 11, treated at the pediatric department in Uppsala. The patient had been taken ill at the beginning of March, 1931, and was in bed at home for about three weeks with a high temperature, a cough, and small quantities of sputum which were occasionally streaked with blood. Admitted to the pediatric clinic in Uppsala March 21, 1931. X-raying revealed large infiltrates in both lungs and a cavern larger than a hen's egg with a distinct fluid level on each side. There was rapid improvement, with the patient afebrile and free of coughing and sputum after one week. No tubercle bacilli could be demonstrated in the sputum. Repeated Pirquet and Mantoux tests negative.

SR on admission 155 mm. after one hour. White corpuscles 25,000 to the c.mm. X-ray after three weeks: the cavern in the right lung was gone and the one in the left diminished to the size of a walnut. After two months, at the time the case was demonstrated, the X-ray showed hardly any visible remains of the caverns, and the lungs were otherwise on the whole normal. SR 25 mm. after one hour.

The caverns were thought to have developed on the basis of bronchopneumonia or septic metastasis.

Case 2. A boy aged 10, treated at the pediatric clinic in 1929. Before admission, he had severe angina with a high temperature for three weeks. On admission, the X-ray showed an infiltrate in the superior lobe of the right lung, which also contained a cavern the size of a hazelnut. SR 105 mm. after one hour. White corpuscles 20,000 to the c.mm. The sputum contained no tubercle bacilli. Blood culture revealed the presence of staphylococci in the blood. Rapid improvement, afebrile after a few days, with the cough and sputum gone after a week. After one month's stay at the clinic, the X-ray showed that the infiltrate and cavern had completely disappeared. SR 12 mm. after one hour. Discharged recovered.

The lung alteration was interpreted as the result of septic metastasis.

Meeting Oct. 17, 1931, at the Allmänna Barnhuset. (General Children's Hospital.)

1. H. ERNBERG elected chairman for 1931—1932.
2. J. HEIMBECK: *Infection and immunity in tuberculosis.*

Investigations of the frequency of tubercular infection (expressed by the Pirquet reaction) in Norway have shown that a minority of people are infected in childhood, the majority not being infected until later at the transition to and in adult age. These investigations which were made progressively in all ages and included the three classes of which the population is made up, viz., the working class and the middle class in the cities and the rural classes of the country, about 6,000 persons in all, showed that the smallest number (15 to 20 per cent) are of the better middle class and rural population, infected in childhood while many more (about 50 per cent) of the working classes are infected then, owing to their crowded living conditions. Since these Norwegian investigations have been verified by all later investigations, most recently by an official one on school children

in Massachusetts, in the United States, the lecturer concluded that the general rule for tuberculosis infection is infection in childhood for the minority, and at later ages for the majority. On the basis of the information obtained from these investigations, infection apparently takes place through contact with the disease, usually in the same dwelling.

Investigations of conditions among nurses in hospitals with many tuberculous patients (Ullevål) have shown that nurses who have at the beginning of their hospital work a positive Pirquet reaction show a very small tuberculosis morbidity rate (2.6 per cent) after having been exposed to tuberculous infection, in distinction from those who begin their hospital work with a negative reaction. The latter, who, according as they are exposed to the infection, gradually acquire a positive reaction, have a very high morbidity rate, viz., 29.6, per cent. Since it is only the different Pirquet reaction that distinguishes these healthy probation nurses at the time they begin their hospital work, and since they all live under the same conditions and are exposed to the same risk of infection, the conclusion may be drawn that when those with a positive Pirquet from the start do not contract the disease in the next few years in spite of exposure, then 1) the allergy consists in immunity to exogenous infection with tuberculosis, the Pirquet reaction therefore being a sign of immunity and 2) tuberculosis infections manifest possible malignity comparatively early, since it is rare for a tuberculous infection which has for many years been manifest as an allergy only to become malignant and cause the disease to break out.

This has been confirmed by all later investigations, by WALLGREN, ARBORELIUS and most recently by KJER-PETERSEN and OSTENFELDT of Copenhagen and JORGENSEN and BACKER of Oslo. These investigations were made on children examined at the ages of one to three years and found to have a positive Pirquet, and on infants in tuberculous homes. The children were then kept under observation until adult age. The investigations showed that tuberculosis morbidity or mortality only exceptionally follows later than three years after infection has taken place, and that children freshly infected with the disease were not injured by subsequent infections of it.

We can then state it as a rule that tuberculosis has a short period of incubation, manifests any possible malignity within a short time, and that the first infection in its allergy yields immunity to subsequent infections.

To illustrate the relation between allergy and immunity, the lecturer reported his experiments with BCG vaccination of nurses

with a negative Pirquet reaction. These showed that only those nurses who became allergic in connection with the BCG injection, i.e., whose Pirquet reaction became positive, were immune to subsequent tuberculosis infection. The tuberculosis morbidity was reduced to about 1 per cent. Those nurses whose reaction did not turn positive, but remained negative, also remained susceptible to tuberculosis infection, and have about the same morbidity rate as the unvaccinated nurses with a negative Pirquet reaction. From this we may conclude that we cannot admit the possibility of immunity without allergy, although it is possible to conceive it theoretically.

3. I. JUNDELL: *A case of intestinal infantilism with osteopathia.*

A. M. M. H., a girl born Dec. 17, 1929, admitted to the clinic May 26, 1931. She had been breast-fed for one month. After that she was bottle-fed, but otherwise sensibly cared for. Since the age of two months, she was outdoors daily, and the parents' home was hygienic and sunny. The child developed normally both physically and mentally until the age of about a year. Owing to some disturbance (with diarrhoea?), she was examined by a doctor and given cod liver oil, 400 gm. in all.

Condition on entry: A high degree of atrophy, weight 6010 gm., length 68 cm. Flesh and muscles very flabby. The anterior fontanelle admitted the tips of two fingers; there was slight craniotabes. The thorax was intensively deformed, and much smaller than normal; in the costal angle, all the ribs formed right angles, and there was quite pronounced rosary (possibly curvature at the bone-cartilage junctions); the epiphysis are enlarged. X-ray examination revealed a great reduction in the calcium content of the skeleton, but none of the changes characteristic of rickets. Shortly after her entry, the child contracted acute bronchopneumonia and in connexion with it pyelocystitis. In spite of uninterrupted treatment by diet and the administration of Vigantol or cod liver oil, and in spite of the season, there was no improvement either of the general condition, the intestinal symptoms or the X-ray picture. In the middle of October the X-ray picture showed spontaneous fracture in the diaphysis of both femurs, though without dislocation; there was a slight formation of callus. The pyelocystitis, which had been treated with urinary antiseptics, sometimes improved and sometimes grew worse. On June 22nd, the phosphorus content of the blood was 1.3 mgm. per 100 c.c., and the calcium content 8.9 mgm. per 100 c.c.

In the middle of October — the child weighed at that time about 6000 gm. —, we began to weigh the faeces and found that the child passed between 260 and 480 gm. daily. For this and the other symptoms, a diagnosis of intestinal infantilism (coeliac disease) was made. The child was now placed on a fruit diet (bananas and oranges) plus sour skim-milk. On this diet there was a gradual improvement of the general condition, an increase in the calcium content of the skeleton and healing of the pyelocystitis. The weight at the discharge, April 24, 1932, was 8800 gm., length 73 cm.

This case may not be regarded as one of rickets (i.e. a primary reduction of the phosphorus in the blood), but as osteopathy produced by the demineralisation of the blood due to a disturbance in the phosphorus and calcium resorption, which in its turn was a consequence of the intestinal affection (cf. FANCONI).

4. A. WALLGREN: *Haematomyelia in infants after a mild trauma.*

A boy, born Jan. 19, 1931. Weight at birth 3,600 gm. Normal delivery. The child was in a good general condition and for the first three weeks exhibited no abnormal symptoms. Breast-fed. On the evening of February 13th, as the mother took up the child to give it the breast, she took hold of its arms and lifted the upper part of its body. The weight of its head caused the latter to fall backwards, and the mother noticed that the child suddenly turned pale and its arms became flaccid. It was then unable to move its arms and its head was still more unsteady than before. On the 14th, there was flaccid paralysis of the arms and the hands were in claw-like flexion. The upper part of the thorax was motionless in breathing. The head was held in a strikingly unelastic manner. The lower limbs had normal motility and muscular strength. Knee reflexes normal. The child reacted to pin pricking in the legs and abdomen up to the umbilical plane, but not in the upper part of the trunk or the arms. The periosteal reflexes of the arms had vanished. The expression of the child's face was striking, with the eye-slits very narrow, the eyes as if sunken into the orbit, and the pupils narrow, though reacting to light (Horner's symptom complex). There was a suggestion of stiffness of the neck and the anterior fontanelle bulged slightly. Lumbar puncture: slightly yellowish fluid containing 1,000 red cells and 60 white ones per c.mm. Pandy positive.

On the basis of the lumbar puncture findings and the remaining clinical symptoms, the boy's disease was interpreted as an injury to the lower cervical part of the spinal cord (centrum

ciliospinale), probably a haemorrhage. Since no other reason for such an injury could be discovered, it was believed most probable that the lesion had been occasioned by compression through straining of this part of the cervical spinal cord when the child was quickly lifted by the arms.

Repeated lumbar puncture in the course of the child's hospital stay showed a decrease in the red corpuscles. The paresis of the arms as well as the sensory disturbance above the plane of the navel persisted, the same being true of Horner's symptom complex. There were no new nervous symptoms. Gradually the child contracted bronchitis, then bronchopneumonia, and died after about six weeks of illness.

The autopsy revealed no injuries in the bones, cartilage or ligaments of the spinal column, but at the edge between the third and fourth cervical vertebrae there was a haemorrhage at the transverse process which could possibly be suggestive of a previous trauma. In the cervical and upper thoracic cord there was a haemorrhage between the dura and the spinal canal. The cord was at one spot in the plane of the 4th cervical vertebra grey-red and flabby. No intramedullary haemorrhages or remnants of such were found on microscopic examination, but the spinal cord at this spot was found to be highly degenerated with a tendency to the formation of holes.

5. A. WALLGREN: *Some investigations by Löwenstein's method into the presence of tubercles in the blood.*

The author reports on testing by the Löwenstein method for the presence of tubercle bacilli in the circulating blood of a number of children with erythema nodosum and acute polyarthritis. The blood specimens were examined at Löwenstein's own laboratory and were taken according to his directions. Up to the present, 14 children with erythema nodosum and 4 with acute rheumatic polyarthritis have been examined. Of the former, 12 were positive and 2 negative and of the latter, 2 were positive and 2 negative. In the author's opinion there is nothing remarkable in the fact that tubercle bacilli can be found in the blood of children suffering from tuberculous erythema nodosum. In the active stage of tuberculosis in which these children are at that time, bacillaemia is only to be expected. It is on the other hand surprising that one of the children in whom bacillaemia was demonstrated did not react positively to tuberculin. This was a child that was tested with rising doses of tuberculin up to 10 mgm. without reacting, and after a few weeks of afebrility the

tests were repeated with the same negative result. The same was true of the two children with acute polyarthritis. Here no positive reaction was obtained either, though tuberculin doses of up to 10 mgm. were given, and in these two children also the tests were repeated with the same negative results several weeks after the disappearance of the fever.

The author believes that tubercle bacillaemia in a child in whom a properly made tuberculin test turns out negative and the general condition is good is contrary to what is thought at the present time to be known of tuberculosis and allergy in tuberculosis. Under such circumstances, it is advisable to keep an open mind on the interpretation of the positive bacillar findings in diseases in which the clinical picture arouses no suspicion of tuberculosis.

Meeting Nov. 13, 1931, at the Crown Princess Louise Nursing Home.

1. O. BILLQUIST: *Two children of the same family with an idiosyncratic aversion to fish-foods and to contact with cats.*
2. N. MALMBERG: *A case of subchronic hepatitis.*
3. A. GUNTHER: *Experiences in the spirocide treatment of congenital syphilis.*

Discussion:

K. T. FREDBÄRJ: In addition to Dr. Gunther's two cases of spirocide treatment, I beg to report two more treated as *out-patients* at this hospital and therefore not included in Dr. Gunther's compilation. The one is the case of a girl who at the age of 2 months was admitted here in 1927 for paralysis of one arm. The Wassermann proved to be highly positive both in the patient, her three-year old brother and her mother, who exhibited no other syphilitic symptoms. The father was in the navy and had in his youth been treated for venereal diseases, after which he had regarded himself as cured. The patient, who was found on X-raying to have extensive syphilitic periostitis, was treated at the hospital with two bismuth-salvarsan treatments and discharged from the clinic free of symptoms but still with a positive Wassermann; in the course of the next three years she was subjected to 8 more such treatments. After the last the Wassermann was doubtful. From Sept. 1930 to Jan. 1931, she was given two

spirocide treatments with an intervening free period of a fortnight, each treatment consisting for 28 days of $\frac{1}{4}$ tablet twice every other day. On Jan. 28, the Wassermann was negative.

The other patient, the brother of the above, was treated the same way, first with 10 bismuth-salvarsan treatments for 3 years, with the Wassermann remaining positive the whole time. After this from Sept. 1930 to Jan. 1931, he underwent two spirocide treatments of $\frac{1}{2}$ tablet three times every other day for 28 days. Jan. 28, 1931 the Wassermann was negative. Neither of the children during the spirocide treatment had any symptoms of the skin, alimentary canal or kidneys.

The cases are slightly obscure, since they were those of syphilitic children previously treated for a long time, but it is nevertheless striking that both patients, who had for three years been resistant to bismuth-salvarsan treatment, became negative after two weak spirocide treatments, whether this was *post hoc* or *propter hoc*. It was these two cases, by the way, that caused us to test this remedy on fresh cases of syphilis at this hospital.

4. G. ANZÉN and A. GUNTHER: *On the treatment of chorea with nirvanol.*
5. J. STRÖM: *Demonstration of a simple, quick method of determining the blood sugar, according to Crezelius and Seifert.*
6. G. ANZÉN: *A case of deformation of the urinary passages.*

Meeting Dec. 11, 1931 at the Sachs Children's Hospital.

1. A. S. PETTERSSON: *Two cases of congenital myxoedema.*

No. 1. A girl aged 5, an only child. Family history normal. Weight at birth 4 kg. Breast-fed for three months. At two months she began to look »queer and precocious». Admitted at 4 months (Nov. 18, 1926) to the Sachs Children's Hospital. At this time she presented distinct symptoms of myxoedema, with a dry and shrunken skin, coarse hair, a large tongue, the bridge of her nose broad, umbilical hernia, lethargy. Wassermann negative. Length 57 cm. Thyroid extract was prescribed, tablets of 0.05 three times daily. This was followed by a great improvement, the myxoedematous skin and hair alteration diminished and the child began to look livelier. At ten months, her length

was 71 cm. and her weight $7\frac{1}{2}$ kg.; she was quite lively but backward in the static functions, and the skin and hair were rather dry. Prescription: thyroid tablets 0.05 twice daily (Bourrough-Welcome). The child began to walk at the age of two and at the same time learned to say a few words. Since then she has been getting thyroid tablets regularly the whole time with the exception of one year (1928—1929). The myxoedematous symptoms returned then and the child was again given thyroid tablets; for the last year she has been getting 0.30 three times daily (Bourrough-Welcome). Re-admitted to this hospital Sept. 3, 1931. For five months before admission, she had been restless, bad-tempered and unruly, and on admission she presented no signs of myxoedema, but instead the appearance of imbecility. The Binet-Simon test showed that she did not come up to the mental age of three years. Her vocabulary was very limited, but she was attentive and very imitative. Height 111 cm. X-ray of the skeleton of the hand showed a degree of ossification corresponding to the age of 7 or 8 years. Basal metabolism 443 per cent. Thyroid tablets were discontinued, and after 24 days the basal metabolism was -12 per cent. At the same time that the thyroid treatment was discontinued, the signs of restlessness, which had been considerable on admission, disappeared. The patient is now on a thyroid dose of 0.30 once a day (Bourrough-Welcome), and is quiet, docile and obedient.

No. 2. A boy aged $5\frac{1}{2}$. The mother, grandmother and two maternal aunts have a slight goitre. Weight at birth 4,100 gm. Breast-fed for three months, mixed bottle feeding until $4\frac{1}{2}$ months. Admitted to the Sachs Children's Hospital for the first time on Dec. 14, 1926, at the age of five months, at which time the myxoedema was discovered. He was then treated almost continuously with thyroid tablets with only short occasional interruptions of one or two weeks.

Re-admitted Dec. 9, 1931, at the age of $5\frac{1}{2}$ years. Sturdy build, height 108 cm., weight 20.9 kg., no pronounced myxoedematous alteration of skin or hair. X-ray showed ossification of the skeleton of the hand normal for his age. He presented a higher degree of imbecility than the first case, saying only »mama», »yes» and »no». He had been walking without support for about $1\frac{1}{2}$ years. He was at first given thyroid tablets (Bourrough-Welcome) 0.05 cm. daily, and this was gradually increased to $1\frac{1}{2}$ tablets of 0.30 Bourrough-Welcome or corresponding brands.

Both these cases show in spite of early and fairly constant thyroid treatment that the mental results are poor, whereas the bodily condition may become normal. The fact that the mental

development does not keep pace with the physical may be explained — as the author has previously pointed out — among other things by the paucity of cells which can be microscopically discerned in the brain, especially the frontal and parietal lobes, injuries which must be regarded as irreparable and fairly resistant to thyroid treatment, whether the injury is due to retarded development or a secondary atrophy.

Discussion.

H. ERNBERG: These two cases raise the question as to how far myxoedematous children treated with thyroid extract show any parallel in their physical and mental development. In the cases described by the lecturer there was intense thyroid medication (in one case even over-dosing at one time) and yet both children in spite of a good physical development were found to be very defective mentally.

L. REUTER: I particularly remember some cases of myxoedema treated with thyroid tablets (reported in *Hygiea* 1902). At that time we were very much impressed by the therapeutic effect. One of the cases mentioned then which responded to the treatment in 1902 with a considerable improvement is one which I am now treating again 30 years later. In spite of prolonged treatment the patient is an imbecile. Myxoedema is probably often not only an injury of the thyroid gland but also in some way of the brain. In my opinion very little can be gained in mental improvement by thyroid treatment.

I. JUNDELL: I have observed several cases of myxoedema in children in which treatment was followed by a normal mental development. On the other hand I specially remember one case with a poor mental development, but in this case thyroid treatment was not given because a previously consulted doctor had not made the diagnosis until at a late stage of the disease. It is probably difficult to make a general estimate of the therapeutic effect of thyroid treatment as regards the patient's mental development unless the cases are first grouped according to the time at which the treatment was begun. Thyroid medication begun early in the disease has probably on the whole a satisfactory effect on the mental development.

2. H. ERNBERG: *A method of treatment in septicaemia.*

The lecturer reported three cases of septicaemia, all of them treated at the Sachs Childrens's Hospital. In these cases a bac-

terial strain was obtained in pure culture from the blood of patients and a vaccine prepared from it at the State Bacteriological Laboratory. With this vaccine, some adult close relation was vaccinated, and an intramuscular injection of the blood of the so vaccinated person made on the patient. The method was recommended by ALMROTH WRIGHT and called immuno-transfusion by him. In my cases I used intramuscular injections several times instead of transfusion.

Case 1. A girl aged 1 year 5 months. Admitted Oct. 23, 1930, with symptoms of septicaemia originating in a pharyngeal infection. General condition profoundly affected, with restlessness and symptoms of nervous irritation. Irregular high fever. The throat was reddened, and there was painful lymphadenitis of the neck.

Septicaemin injections had no effect, and the patient's condition grew worse. She had fits resembling collapse with extreme pallor and cyanosis. On Nov. 1, mother's milk was given in gradually increasing rations to 200 gm. five times daily and intramuscular blood injections from the parents were made without previous vaccination. On Nov. 5, there was redness around the phalango-carpal joint of one thumb. After a few days there was fluctuation here. The abscess was lanced on Nov. 11. The pus as well as the blood contained haemolytic streptococci. An autovaccine of two different concentrations was prepared from these bacteria, no. 1 of $\frac{1}{10}$ billion per c.c. and no. 2 of 1 billion per c.c. The parents were given a subcutaneous injection every other day to the following amounts: no. 1, 0.1, 0.5 and 1 c.c., followed by no. 2, 0.1, 0.5, 1, 2, and 3 c.c. Five hours before the first injection of blood, which was taken from the patient's father, the latter was again given an injection of the highest dose of the bacterial mixture (3 c.c.). In this way, the bactericide power of the donor's blood can best be exploited. This treatment was begun on Dec. 4. Six such injections of blood from the parents were given. In immediate connexion with this treatment there was a general improvement and increase of weight. However, the temperature had already fallen and the condition improved somewhat a few days before the beginning of treatment, and I can therefore not draw any conclusion as to whether the immuno-blood injections had any decisive significance. The patient returned to full health.

Case 2. A girl aged 1 year 3 months. Admitted Dec. 10, 1930. For the previous fortnight she had had a high fever and bronchitis. Later a septic condition developed with pharyngitis, slight bronchitis, a high remittent fever and for a few days hae-

morrhagic mucous diarrhoea (typhoid and paratyphoid tests negative). On Jan. 12, the X-ray revealed slight densification of the pleura of the left lung. On Feb. 20, 1831, pneumococci were grown on cultures from the blood. Vaccine was prepared and the mother was given 8 injections (1 billion bacteria per c.c., 0.5 to 5 c.c.). The patient's condition was quite seriously affected the whole time, and she was very pale, with irregular fever. On some days the temperature was as much as 40° C. For some time, she was given mother's milk (200 gm. 5 times daily). Parke-Davis pneumococo-immunogen was without effect. On April 1, the immuno-blood injections were begun 6 hours after the mother's vaccine injection. The patient was given 9 such injections of blood in all. After 3 injections there was a sudden change in her condition, with the temperature becoming afebrile, the weight increasing and the general condition improving. The patient returned to complete health.

Case 3. A girl aged 4 with septicaemia originating in a number of caried teeth, and in connexion with them swollen lymph glands of the neck. Admitted to hospital Oct. 16. General condition somewhat affected. Remittent fever and anaemia. On Nov. 10, haemolytic streptococci were grown on the blood. Vaccine was prepared and the mother and a grown sister vaccinated with it.

On Nov. 24, the immuno-blood injections were begun. On Nov. 30, renewed culture of the patient's blood gave no growth of streptococci. This was after 4 blood injections. The same day a number of caried teeth were extracted. The treatment with immuno-blood injections was continued. The general condition and fever have not yet essentially changed.

In the first two cases the patients were given mother's milk and semi-solid food. This diet I have many times used with advantage in septic conditions even at the age of 1 to 2 years, and no doubt it did good in these cases too. Particularly in case 2, the immuno-blood injections appear to have been very beneficial.

It would not be justifiable to draw any definite conclusions from these cases, but treatment with immuno-blood injections seems rational to me and deserving of further trial in severe cases of prolonged septic conditions. In these, it may be an extremely valuable addition to our therapeutic resources.

Discussion.

C. HULTING: With regard to the significance of mother's milk in the treatment of septicaemia, I remember a case I had

about 15 years ago. It was that of a child aged 1 1/2 with pharyngitis, suppurative lymphadenitis, high persistent fever and a profoundly affected general condition. Mother's milk was given, after which there was improvement progressing to perfect health. In this case we had at least the impression that the mother's milk diet was of the greatest importance for the result.

3. ULF NORDWALL: *A case of bilateral thrombosis of the renal vein in a young infant.*

(To be published at length in the *Acta Paediatrica*.)

A girl, aged 2 weeks, breast-fed, had previously been well, but was taken ill in infectious surroundings with exceedingly severe gastroenteritic symptoms and a greatly affected general condition. After an illness of 24 hours, bloody stains were discovered on the child's diapers. She was taken to the Sachs Children's Hospital where she grew worse and worse in spite of powerful stimulants and repeated blood transfusions, and finally on the 4th day of illness she died. Slight haemorrhage from the genital parts, most probably from the urinary organs, had been going on the whole time. The last days the patient had had a fairly pronounced oedema and probably anuria. In addition there were bloody vomiting and signs of pneumonia. The case was interpreted as one of severe septicaemia probably complicated by acute haemorrhagic nephritis.

The post mortem examination revealed general septicaemia with haemorrhage in several organs. The kidneys, which were considerably enlarged, showed total haemorrhagic infarct on incision. Microscopic examination showed saturation with blood and extensive necrosis as well as small abscesses below the capsule. In both renal veins there were fresh obstructive thrombi.

Bilateral thrombosis of the renal veins and total haemorrhagic renal infarct are extremely rare phenomena which do, however, occasionally appear as complications in severe septic conditions in acute infections. The symptom complex has been found in children ranging in age from one week to two years and ends fatally after only a very few days. Drying and marasmus has been regarded as the cause of the thrombi, which then give rise to kidney infarction. Cases with total kidney infarction but without thrombosis of the renal vein have, however, also been described and another explanation of the pathological process advanced, viz., a primary toxic injury to the vessel with consequent haemorrhage in the kidneys, with the thrombi as a secondary phenomenon.

4. A. S. PETTERSSON: *A case of anaemia pseudoleucaemica.*

A boy aged one year. Bottle-fed with half-milk until the age of 6 months, after which cream and butter were added. The child refused other food. During the entire pregnancy, the mother had been treated for syphilitic cerebrospinal meningitis, with the Wassermann negative at the end of the process and later. In the child there were no syphilitic symptoms at birth, and the Wassermann was negative. Weight at birth 3,500 gm. The child was well, except for a very slow gain in weight, until his eighth month, when he had signs of an acute infection with catarrh, cough, a subfebrile temperature, loss of appetite, vomiting and increasing pallor. Admitted to the Sachs Children's Hospital on Sept. 30 with the typical symptoms of anaemia pseudoleucaemica, viz., a considerably enlarged spleen, a moderately enlarged liver and intense anaemia with a haemoglobin value of 30—40 (Autenrieth). Red corpuscles 1,800,000, white corpuscles 16,000, lymphocytes, 60 per cent, immature leucocytes 7 per cent, poikilocytosis and anisocytosis, nucleated red corpuscles and polychromatophilia. In addition the child had a pronounced haemorrhagic diathesis with copious bleeding from the nose; slight rickets, a high degree of atrophy, a weight of 5 $\frac{1}{2}$ kg. Temperature about 38° C. Treatment: mother's milk, intramuscular injection of blood (about 20 c.c. each time), haemoplastin, ferrum reductum, hepatol. One week after admission, the child had an intense nose-bleed after having had only slight ones before. After this, he was quite worn out, somnolent, and refused to eat, so a transfusion of 80 c.c. blood was made into the sinus longitudinalis. After this he was a little better, although there was still fever of up to 39° C. After another week, there was again a copious nose-bleed which it seemed impossible to check in spite of hard tamponade with haemoplastin and adrenalin tampons, so that a second blood transfusion was made in the same way as the first one, 80 c.c. into the sinus longitudinalis. The nose-bleed ceased. The same day, treatment was begun with sulpharsenol in consideration of the mother's syphilis, although there was nothing on which to base a diagnosis of syphilis in the child, since the Wassermann was repeatedly negative and the suspension stability of the blood only slightly raised. The effect of the second blood transfusion was striking. The next day the temperature fell to normal and remained so. The appetite improved and the blood picture improved rapidly. A fortnight after the last blood transfusion the haemoglobin was 90, the red corpuscles 4.6 million, and the size of liver and spleen diminished

rapidly. After another fortnight the latter extended only two finger-breadths below the edge of the thorax, where on admission it had reached to the crista ilia. Discharged after 3 months in a very good general condition, weight 8 kg. Normal blood picture.

The few blood transfusions made on infants at this hospital (about 8 in all) were made into the sinus longitudinalis. About 15 c.c. of blood to every kg. of the body's weight was injected in cases of a haemorrhagic diathesis, though usually somewhat less. The blood was not citrated.

A. S. PETTERSSON: *Congenital haemangioma with a fatal termination.*

A boy aged 2 months, well-nourished, had a large bluish swelling in the region of the left shoulder and was admitted to the Sachs Children's Hospital in the spring of 1931. The X-ray also revealed the shadow of a tumour in the site of the superior mediastinus. After 3 months the child died, and the post mortem examination showed an angiomatous swelling at the site of the thymus, though not connected with it, which continued into the tumorous growth of the same appearance lying outside the thorax over the left shoulder.

5. J. STRÖM: *A micromethod of ascertaining the suspension stability.*

Discussion.

H. ERNBERG: At the Sachs Children's Hospital we have for several years been trying to elaborate a reliable micromethod of testing the SR. The method described by Dr. STRÖM and elaborated at this hospital is without a doubt very valuable, as is evident from the figures he gave to-day on his compilation. The method is particularly useful in the case of very young children. It is so simple that it can be used with advantage in private practice.

6. H. ERNBERG: *A case of so-called idiopathic dilatation of the oesophagus with an unusual course (from private practice).*

C. R., a boy aged 17. The patient was suddenly taken ill with fever (39.8°C.) on March 5, 1931. The disease was characterised the following weeks by a troublesome cough which came

on almost exclusively at night. No expectoration. The fever was irregular, with now and then peaks between 38° and 39.5° C. alternating with irregular subfebrile temperatures. At first no explanation of the illness could be found. The throat was pale, the lungs normal, and there was no enlargement of the spleen. X-ray examination was made after a fortnight. The shadows of the hilus were hardly larger than normal. Tuberculin test negative. At the beginning of April the appearance of the disease was changed in so far as the temperature rise appeared in the mornings more regularly than before and was always accompanied by chills. The maximum temperature appeared at about noon, after which the patient in the latter half of the day was afebrile and felt comparatively well. He still coughed at night.

On April 20, a new X-ray examination was made of the thorax. Dr. HELLMER (Sophia Nursing Home, X-ray department) then observed that the median shadow was broader than normal in its upper part and that this was caused by the oesophagus, which was dilated and filled with air. The patient was given contrast medium to swallow and was X-rayed. It was now seen that the oesophagus was strongly dilated in its whole cervical and intrathoracic part. »On maximal filling, the frontal breadth measured about 4 cm. There is probably also a slight elongation of the organ. The contrast substance is checked immediately above the dome of the diaphragm. Here the lumen narrows into a cone. Everywhere the contours are even and soft and there are no signs of any malign growth. There are only very slight contractions in the lower part of the oesophagus. When it is filled to its maximum capacity, the tracheal lumen can be seen to be distinctly compressed in the sagittal direction.»

The diagnosis was hereby plain and the nocturnal cough explained by the pressure exerted by the filled oesophagus when the patient was lying down. Closer inquiry into the history proved that the patient had occasionally felt a dull pain in the chest and that he sometimes got up food remnants in his mouth on coughing. How long he had felt such pain and suffered from this discomfort he could not say, but he thought it must have been for at least two years.

The remittent fever can probably be explained by infection (possibly in the mediastinum) caused by oesophagitis or a mucous fissure.

The diet was now changed to liquid and semi-solid food. The temperature soon became afebrile and the cough diminished considerably. At the end of May, the patient was allowed to

leave his bed. After this, the oesophagus was probed (by Prof. KEY) at intervals of a week, sometimes longer. When the intervals were too long, the nocturnal cough returned, to disappear again after probing. X-ray examination last autumn revealed unchanged conditions.

The lecturer then gave a brief survey of the symptom complex of so-called idiopathic dilatation of the oesophagus and the various methods of treatment. In this case there had obviously been a complication which led to the diagnosis at a comparatively early stage.

Nyutkomna böcker:

TAILLENS: Les enfants tuberculeux. l'Expansion scientifique française. Paris 1931.

JAQUES SOVOYE: Les formes silencieuses de la pneumonie infantile. Imprimerie de Trévoux près Lyon 1931.

EMILE CASSOUTE: La Dentition chez les enfants. l'Expansion scientifique française. Paris 1932.

H. GRENET: Conférences cliniques de médecine infantile. Vigot Frères Éditeurs. Paris 1932.

Adalbert Czerny 70 Jahre.

Den 25. März 1933 wurde ADALBERT CZERNY 70 Jahre alt. Es ist also lange Zeit vergangen, seitdem der junge, streitbare, damalige Professor der Kinderheilkunde in Breslau die grundlegenden Schritte seiner Forschungen über die Ernährungsstörungen der Säuglinge nahm, welche Forschungen mehr als andere seinem Namen für immer einen ruhmvollen Platz in der Pädiatrie verschaffen würden. Zu einem bestehenden Denkmal über sich selbst hat CZERNY in Zusammenarbeit mit seinem ältesten Schüler, KELLER, die Ergebnisse seiner Studien auf diesem Gebiete in dem mächtigen Werke »Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie« zusammengebracht. Mit CZERNY zog wohl die Konstitutions- und Stoffwechselforschung erst richtig in die Pädiatrie hinein, um seitdem hier sicher verankert zu bleiben. Wenn wir — um nur ein paar andere Themata zu nennen, an welchen CZERNY gearbeitet hat — in den Fragen der anämischen Zustände der Säuglinge oder der exsudativen Diathese vorwärtz gekommen sind, so gebührt CZERNY das Verdienst hier manches in ihren wesentlichen Zügen aufgeklärt zu haben.

Eine lange Reihe Schüler aus allen Ländern hat sich im Laufe der Jahre um CZERNY herum, zuerst in Breslau, dann in Strassbourg und zuletzt in Berlin gesammelt. So wurde CZERNY »der Arzt als Erzieher« einer grossen Schaar von jungen Pädiatern, die in verschiedenen Ländern die Fahne der modernen Pädiatrie weiter führten. Es mag mir als einer seiner älteren Schüler aus den nordischen Ländern gestattet sein, zu seinem 70. Jahre die Dankbarkeit aller seiner Schüler und Freunde hier im Norden auszusprechen. Damit verbinden wir den herzlichen Wunsch, es möge dem Führer der Kinderheilkunde einen glücklichen Abend seines langen und tatreichen Arbeitstages vergönnt werden.

Wilh. Wernstedt.

(AUS DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK ZU LUND. DIREKTOR:
PROF., DR. MED. KJ.-O. AF KLERCKER.)

Studien über die Tuberkulose im Kindesalter.

Von

STURE A. SIWE.

Die Tuberkulose im Kindesalter hat während den letzten Jahren aus verschiedenen Gründen ein zunehmend grösseres Interesse auf sich gelenkt. Pathologisch-anatomische Untersuchungen haben immer deutlicher die Unterschiede zwischen Lokalisation und Verlauf der Tuberkulose im Kindesalter und bei Erwachsenen markiert. Man könnte dies verstehen, wenn man sich vorstellte, dass praktisch genommen alle während der Kindesjahre infiziert würden und hierbei eine Immunität erwürben, die dem Verlauf sein Gepräge aufdrückte. Die Formen der Tuberkulose der Erwachsenen wären dann Reinfektionen von endogener oder exogener Natur, die auf einen relativ immunisierten Organismus stossen. Indessen zeigen die Untersuchungen von gewissen Formen von akuter Tuberkulose bei Erwachsenen in jüngeren Altern, dass auch unter ihnen solche vorkommen, die in hohem Grade jenen des Kindesalters gleichen und die auch die gleiche Tendenz zu Verallgemeinerung zeigen. Bei näherer Untersuchung stellt sich heraus, dass diese Fälle wahrscheinlich früher nicht infiziert worden sind, d. h. im allgemeinen wenigstens das Kindesalter passiert haben ohne angesteckt worden zu sein. Und die Frage, wann die tuberkulöse Infektion die Individuen im allgemeinen erreicht, wird wiederum aktuell.

Die Frage hat indessen auch eine andere, nicht weniger wichtige Seite. Es werden immer stärkere Kräfte in Bewegung gesetzt um durch vorbeugende Massnahmen eine Ansteckung zu verhindern und um die Tuberkulosekranken durch Pflege

in so günstige Verhältnisse wie möglich zu bringen. Hier haben vor allem die Fürsorgestellten ihre Arbeitsaufgabe. Aber bei dieser Arbeit ist es ja besonders wichtig zu wissen, wann die Ansteckung erfolgt. Früher, solange die grosse Statistik von HAMBURGER und MONTI aus Wien (1909), gestützt durch mehrere aus anderen Ländern (hier im Norden durch FRÖLICH's des Jahres 1914), die Einstellung zu dieser Frage bestimmte, hiess es, dass »die Schwelle des Kindesalters von fast allen Menschen tuberkuloseinfiziert überschritten wird«. Im Alter von 10 Jahren war eine negative Tuberkulinreaktion eine Seltenheit. (MUCK 1914.) Und im Alter von 12—14 Jahren waren 95 % infiziert.

Dies galt jedoch für die Bevölkerung der Grossstädte in allen Ländern. Dass es sich aber so verhielt, wurde nicht immer wahrgenommen bevor das Studium der akuten Tuberkuloseformen im Alter von 15—30 Jahren aufgenommen wurde. Man fand da zu seiner Überraschung, was man früher wohl gewusst aber nicht berücksichtigt hatte, dass die Landbevölkerung doch sicher niemals so früh allgemein infiziert wird. Auf KLERCKER's Tabellen von 1920 und HEIMBECK's Kurven des Jahres 1928 sind soweit mir bekannt die einzigen im Norden in späteren Jahren angestellten Untersuchungen an diesem Bevölkerungsmaterial. Die Zahlen von HEIMBECK sind ganz andere als die von z. B. HAMBURGER und MONTI. Während die letzteren im Alter von 5 Jahren 50 % Infizierte und im Alter von 12 Jahren 94 % Infizierte hatten, hat HEIMBECK entsprechend 25 % bei 0—5 Jahren und 30 % bei 10—15 Jahren an einem jedoch unbedeutendem Material von 39 bzw. 48 Fällen. Auf KLERCKER's Zahlen in Tabelle 1 Kolonne III sind nur Mittelwerte für alle Alter bis zu 12—13 Jahren. Für die Stadtbevölkerung liegen die Zahlen auch in Untersuchungen späteren Datums höher. ARNFINNSEN's Untersuchungen an Schulkindern in Trondheim in den Altern 7—15 Jahren geben dort 80,1 % pos. unter 5592 Kindern und OVERLAND erhält in den Volksschulen von Bergen 62,5 % pos. unter 843 untersuchten Kindern im Alter von 7—14 Jahren. FRÖLICH's Angaben sind bereits erwähnt: 81,4 % pos. mit 6 Jahren, 85,9 % pos.

mit 8 Jahren unter 2900 Untersuchten in den Volksschulen von Oslo (Alter 6—9 Jahre). HEIMBECK, der 1928 wiederum Kinder von Oslo untersucht hat, erhält jedoch auch hier erheblich niedrigere Zahlen, die hier anschliessend wiedergegeben seien:

	Jahre 0—3	3—6	6—9	9—12	12—15
Kinder aus der Arbeiterklasse	29 %	37 %	31 %	42 %	55 %
» » » Mittelklasse	14 %	18 %	23 %	27 %	11 %

Die Zahlen geben % Tuberkulinpositive an. So niedrige Zahlen hat nicht einmal TAILLENS in seiner Untersuchung in Lausanne 1920 erhalten: Auf der Klinik wurden 1350 Kinder untersucht. Im Alter von 5—6 Jahren waren ungefähr 50 % infiziert und bei 12 Jahren 62 %. Aber dieser Unterschied könnte vielleicht auf einem Unterschied im Material beruhen. — HEIMBECK's Zahlen sind aber exzeptionell niedrig. Und hierzu kommt dass sein Schlusssatz den Gegensatz zu der früheren Auffassung von HAMBURGER's u. a. Untersuchungen des weiteren verschärft» . . . wenn man jetzt wie früher PIRQUET's Reaktion als Ausdruck für tuberkulöse Infektion auffast . . . dann zeigen die Kurven dass im Kindesalter nur eine kleine Anzahl infiziert wird» — es gibt jedoch 50 % Infizierte in der Arbeiterklasse in den Städten und 30 % unter der Landbevölkerung — die beiden grössten Bevölkerungsklassen. H. setzt fort: »Die Masseninfektion kommt für die Arbeiterklasse erst im Alter von 12—20 Jahren und zwischen 18—30 Jahren für die Mittelklassen der Bevölkerung . . . die Tuberkulose ist nach und nach vom frühen Kindesalter gewichen . . .» So viel sollten sich also die Verhältnisse zufolge Fürsorgearbeit, erhöhter Hygiene und besserer ökonomischer Bedingungen seit 1910 gebessert haben, als RITTER und FEHLING konstatierten, dass 82,5 % ihrer erwachsenen Phtisiker bereits im Kindesalter tuberkulöse Symptome zeigten. Der Schlusssatz von H. ist ernst genug: »Mit einem Worte: Die Arbeit um Tuberkuloseinfektion im Kindesalter zu vermeiden hat nüchtern betrachtet nur zur Folge, dass wir die Infektion bis zum gefährlichen Übergangsalter aufschieben. Und es resultiert eine erhöhte

Morbidität und Mortalität gerade wenn das Individuum für den Staat von Nutzen wird.»

Die Frage, die HEIMBECK hier so stark hervorhebt und die auch meine Zusammenstellung unten zu beleuchten bezweckt, ist, wann die Ansteckung erfolgt und was es bedeutet hierüber klaren Bescheid zu haben.

Für Schweden liegt soweit mir bekannt keine neuere Untersuchung mit Hinsicht auf die Zeit für die Tuberkuloseinfektion vor.

Material und Technik.

Die Untersuchung umfasst 2426 Patienten der Kinderklinik in Lund, die während den Jahren 1920—1930 dort gepflegt worden sind, demnach 11 Jahre. *Alle für Tuberkulose Behandelten oder klinisch nur Verdächtigen sind hierbei nicht mitgezählt oder aufgenommen.* Ihre Anzahl betrug für die gleiche Periode 442. Hierbei ist so vorgegangen worden, dass auch alle mit nur allgemeinen Symptomen und positiver Tuberkulinreaktion der Tuberkulosegruppe zugezählt worden sind. Die Entscheidung bei der Aufteilung der Patienten in für Tbc. behandelte und nicht für Tbc. behandelte ist nur während des ersten Jahres besonders schwierig gewesen. In dieser Altersklasse sind daher nur rein zufällige Funde von positiver Tuberkulinreaktion bei Patienten mit akuter Otitis, Pyurie, Spasmodie u. dgl. der Gruppe für nicht-Tbc. behandelte zugechnet worden. Die Zahlen in den Tabellen sind demnach eher zu niedrig. Aber dieses Verhältnis wird vielleicht durch den Umstand aufgewogen, dass es sich doch um Krankenhausmaterial handelt, und man deshalb wohl nicht mit unbedingter Sicherheit ausschliessen kann, dass eine frühere oder gleichzeitige Tbc.-Infektion eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Körpers gegen z. B. Infektionen anderer Art zur Folge gehabt hat, die dann zur Aufnahme und Pflege geführt haben. — Der Verlauf der Kurve spricht jedoch in gewissem Masse dafür, dass sie wirklich die Verbreitung der tuberkulösen Ansteckung widerspiegelt. So z. B. wird das Plateau von 6—8

Jahren sowohl in den Kurven von HEIMBECK wie in den Tabellen von TAILLENS wiedergefunden. — Und schliesslich soll daran erinnert werden, dass unser Interesse ja *vor allem* auf die Verhältnisse des Materials gerichtet ist, das krank ist und uns konsultiert und nicht auf jenes, dass ausserhalb der Interessensphäre unseres Berufes liegt und gesund ist. In einer geplanten Fortsetzung dieser Arbeit hofft der Verfasser durch Untersuchung von Schulkindern Kurven eines einwandfreien Materials mitteilen zu können.

Einen sehr grossen Vorteil bietet indessen das Klinikmaterial von einem anderen Gesichtspunkt. Dieser Vorteil führt uns zur Methodik hinüber.

Die meisten Untersuchungen dieser Art wurden unter Verwendung von PIRQUET's Kutanprobe oder mit Modifikationen derselben durchgeführt. Trotzdem bald 25 Jahre verflossen sind seitdem diese Methode für die Tuberkuloseuntersuchungen zu diagnostischem Zwecke lanziert worden ist und trotzdem seither zahlreiche Untersuchungen über die Zuverlässigkeit derselben angestellt worden sind kann keineswegs gesagt werden, dass man in bezug auf die Technik bei der Ausführung, das zur Verwendung gelangende Tuberkulin oder die Beurteilung einig ist. Hier ist nicht der Platz diese Fragen eingehender zu diskutieren. Insofern dürften wir aber alle einig sein, dass — wie AF KLERCKER dies ausdrückt — die Methode mit einer gewissen Launenhaftigkeit behaftet ist, die Methodik selbst erscheint nicht zuverlässig. Die Untersuchungen der letzten Jahre — siehe z. B. STRÖM's Arbeit von 1928 und die Diskussion TAILLENS-DEBRÉ 1930 — haben die Auffassung AF KLERCKER's völlig bestätigt.

Auf der Klinik zu Lund wird PIRQUET in der Regel nur als erste Probe an Kindern unter 1 1/2 Jahren verwendet. An älteren Kindern wird direkt intrakutan laut MANTOUX 0,01 mg in 0,1 ccm Flüssigkeit gegeben. Darauf folgt, wenn die erste Probe negativ ausfällt, in allen Altern, MANTOUX 0,10 mg in 0,1 ccm und schliesslich, wenn auch die zweite Reaktion negativ ist, MANTOUX 1 mg in 0,1 ccm. Ist eine der ersten Reaktionen deutlich positiv, wird die Prüfung mit höheren Dosen

nicht fortgesetzt; ist sie zweifelhaft so wird sie mit der gleichen Dosis, bzw. in gleicher Weise wiederholt. Derart werden wiederholte PIRQUET in allen zweifelhaften Fällen an Kindern unter 1 1/2 Jahren und desgleichen MANTOUX in verschiedenen Dosierungen ausgeführt. — PIRQUET wird laut der Originalmethode, d. h. mit Bohrer auf der Radialseite des Unterarms mit einem Tropfen unverdünnten Alttuberkulin Hoechst ausgeführt. Die Reaktion ist praktisch genommen alle diese 11 Jahre von zwei Pflegerinnen ausgeführt worden, was eine gleichförmige Ausführung garantieren dürfte. Es ist kein besonders tiefes Bohren, nur deutliche Zerstörung des Hautepithels erforderlich gewesen. Der Tropfen ist nicht abgetrocknet worden sondern er wurde in der Hautläsion von selbst trocknen gelassen. MANTOUX wurde laut AF KLERCKER's Beschreibung von 1920 vorgenommen, also in einer Weise die eine genaue Dosierung gestattet und die es durch Quaddelbildung und den injektionsdruck leicht macht zu kontrollieren dass die Injektion wirklich intrakutan ausfällt. Misslungene Reaktionen werden nicht beurteilt. *Irgendwelche Schäden in Form von schwereren Schmerzen oder sogar Nekrose, wie sie in der Literatur erwähnt werden, wurden nie wahrgenommen.* Grössere Infiltrate (25×30 mm oder mehr) können natürlich einen oder mehrere Tage unangenehm sein, gehen aber nach einem einfachen Umschlag schnell vorüber. Andererseits soll aber hervorgehoben werden dass diese günstigen Erfahrungen mit dem Umstand in Beziehung stehen, dass die erste Dosis so klein wie 0,01 mg ist. Beträgt die erste Dosis 0,1 mg so treten die belästigenden Reaktionen viel häufiger auf. Vgl. WALLGREEN 1930. Und wird diese oder eine noch grössere Dosis einem so empfindlichen Patienten wie eine Pleuritis exsudativa oder einem Fall von tuberkulöser Erythema nodosum gegeben, kann man mit grösster Wahrscheinlichkeit sowohl erhebliche lokale Reaktion wie auch Temperaturerhöhung erwarten. Ein eben beobachteter Fall zeigte gerade diese Symptome sogar nach einem PIRQUET als erster Dosis.

Die Beurteilung fast aller Reaktionen ist vom Chef selbst vorgenommen worden, wobei namentlich die zweifelhaften seiner

Beurteilung unterstellt worden sind sowie die Entscheidung ob und wie die weitere Prüfung ausgeführt werden soll. Alle Reaktionen sind täglich bis zu ihrer Rückbildung beobachtet worden.

So hat also das Material einen bestimmten Vorzug vor allen poliklinischen Untersuchungen und den meisten Massenuntersuchungen, die mit einer mehr oder weniger geschulten Hilfskraft und mit sporadischer Beobachtung durchgeführt werden mussten.

Es stellt sich nämlich heraus, wie mehrere Untersucher sowohl für die PIRQUET- wie MANTOUX-Reaktion hervorheben, dass die Reaktion in hohem Grade wechselt. Zuweilen sieht man sie sehr schnell das Maximum erreichen — binnen 24 Stunden oder weniger. Namentlich für MANTOUX dürften die Reaktionen im allgemeinen schneller verlaufen. Aber auch PIRQUET-Proben haben bisweilen nach 24 Stunden mehr oder weniger deutlich ihr Maximum erreicht um dann zurückzugehen. In dieser Weise sind 13 Fälle von PIRQUET mit Hoechsttuberkulin oder Morotuberkulin oder anderen nach 24 Stunden »positiv« gewesen um dann schnell zurückgebildet zu werden. *Die weitere Prüfung mit MANTOUX hat einen klar negativen Ausschlag gegeben und klinisch hat nichts Tuberkulose angedeutet.* — *In gleicher Weise hat MANTOUX, vor allem in stärkeren Konzentrationen in 19 Fällen schnell vorübergehende positive Reaktionen gegeben, die bei wiederholter Reaktion klar negativ ausgefallen sind und zwar trotzdem diese neue Injektion 3—4 Tage nach der ersten ausgeführt worden ist und demnach eine befördernde Wirkung durch Sensibilisierung erfahren haben sollte.* Typisch ist ein Fall von Meningitis purulenta von 2 Jahren:

MANTOUX 0,01:0—0; 0,1:0—0; 1:0—0; 1:15×7—0
1:0—0; 1:6×8—0; 2:0—0

oder eines 13-jährigen mit Epilepsie:

PIRQUET mit Moro 4×4—0;
» Hoechst 3×3—0;

MANTOUX 0,01:0 0,1:0 1:11×14 (keine Papel)—0.
1:0—0
2:0—0

Für positive Reaktion wurde im allgemeinen bei PIRQUET eine deutliche Papel mit Rötung 5×5 mm noch nach 48 Stunden vorhanden gefordert, bei MANTOUX deutliche Infiltration und Rötung 10×10 mm, wenigstens 48 Stunden bestehend. Doch ist auch insofern auf den Verlauf bei Ausbildung von Papel und Rötung Rücksicht genommen worden, als die Papel bzw. das Infiltrat mehr gegolten haben als die Verbreitung der Rötung, wenn sie wenigstens 48 Stunden bestehen blieben und namentlich wenn sie während dieser Zeit zugenommen haben. — Hier gibt es immer einige — nicht viele — Fälle, wo die Entscheidung subjektiv wird und die Erfahrung den Ausschlag geben muss. Sobald der geringste Zweifel bestanden hat, ist die Reaktion wiederholt worden, ev. wurde eine höhere Dosis verabreicht, ein Verfahren das bei anderen Untersuchungen (z. B. mit poliklinischem Material) wohl kaum möglich gewesen wäre und das meinem Material einen entschieden grösseren Wert verleiht.

Dasselbe gilt für die Beobachtung der sog. Spätreaktionen. Sowohl für PIRQUET mit Hoechst und Moro wie für MANTOUX gilt, dass die Reaktion im allgemeinen erst nach 24—48 Stunden auftritt. Nun gibt es indessen klar positive Fälle, wo die Reaktion als deutlich positiv erst später auftritt. In der Literatur über Untersuchungen dieser Art findet man diese Fälle sehr wenig besprochen, obgleich sie seit altem bekannt sind. RITTER beschreibt sie 1914 sehr ausführlich. Sie bilden doch eine Fehlerquelle, die bei poliklinisch beobachteten Fällen nicht übersehen werden darf. — Unter den hier geprüften 2426 Fällen sind Spätreaktionen in nicht weniger als 70 Fällen aufgetreten, die daher in die positive Gruppe überführt worden sind. Durch weitere Prüfung ist in zweifelhaften Fällen bestätigt worden, dass sie dahin gehören. Sie verteilen sich laut folgender Tabelle:

Positive Reaktion erst am 3-ten Tage 39 Fälle.

»	»	»	»	4-ten	»	18	»
»	»	»	»	5-ten	»	12	»
»	»	»	»	6-ten	»	1	Fall.

Im allgemeinen beginnt die Reaktion bei diesen Spätreaktionen schon nach 24 Stunden, wird aber deutlich positiv erst nach oben angegebener Zeit. Von diesen dürften die erst am 5-ten und 6-ten Tage sicheren 13 Fälle auch einem sehr geübten Untersucher entgangen sein, was einem Verlust von etwa 2,1 % für die positiven Fälle entspricht.

Die Spezifizität der Tuberkulinreaktion.

Bevor ich nun zu einer Erörterung der bei der Untersuchung erhaltenen Resultate übergehe, soll die Frage nach der Spezifizität der Tuberkulinreaktion und hierbei speziell die der Mantoux-Reaktion besprochen werden. Denn noch sind sich nicht alle über MUCH's kategorische Äusserung einig geworden: »Will ich nur also über den Umfang einer Tuberkuloseansteckung ein Urteil verschaffen, so muss ich selbstverständlich die empfindlichste Tuberkulinreaktion nehmen. Nur damit gewonnene Ergebnisse sind verwertbar *zumal auch die empfindlichste Reaktion durchaus spezifisch ist.*»

Dass 1 mg MANTOUX empfindlicher ist als die gebräuchlichen Kutanreaktionen dürften wohl alle zugeben. Sogar TAILLENS, der in Übereinstimmung mit mehreren der führenden französischen Pädiater PIRQUET als gleich empfindlich wie MANTOUX (0,2 mg), wenigstens für die Alterskategorien von über 5 Jahre, erklärt, teilt folgende Tabelle mit, die eigentlich zur Beleuchtung der Sensibilisierungsgefahr bei MANTOUX dienen soll.

519 untersuchte Fälle.

	Beide gleich	Mantoux allein posit.	Pirquet allein posit.
Pirquet 1 Woche früher gibt	78 %	18 %	4 %
Mantoux 1 " " "	73 %	19 %	8 %

Dies zeigt, dass Mantoux allein 18 bzw. 19 % positive gibt während PIRQUET allein 4 bzw. 8 % positive gibt. In den übrigen Fällen stimmten die beiden überein. — STRÖM, der gleichwie USTVED eine ähnliche Auffassung wie TAILLENS geltend macht, gibt jedoch offen zu, dass MANTOUX 1 mg empfindlicher ist.

Es fragt sich nur, ob man nicht durch Verwendung noch höherer Dosen als 1 mg mehr Tuberkuloseinfizierte zum reagieren bringen könnte. Dass es sich so verhält, dürfte zweifellos sein. Siehe Fall 11, Seite 41. In aus klinischen Gründen stark verdächtigen Fällen sind wir auch weiter gegangen, bis zu 5 mg. Aber das Ergebnis entspricht nicht den Ungelegenheiten. Bei stärkeren Dosen stören oft die unspezifischen Reaktionen in hohem Grade die Beurteilung. Und die Anzahl positiver, die unter etwa 60 solcher stark Tbc.-verdächtiger Fälle gewonnen worden sind, beträgt nur zwei. In keinem von diesen Fällen liegt eine Bestätigung durch Obduktion vor und es ist nicht ganz ausgeschlossen, dass die Veränderungen der beiden Fälle doch nicht tuberkulöser Art sind. Bei Anspruch auf wissenschaftliche Sicherheit auf Grund von Anamnese, klinische Untersuchung und Röntgenbilder zu urteilen ist nicht statthaft, wie verlockend dies auch in einem Teil der Fälle sein dürfte. Zur Beleuchtung dieser Frage sollen hier zwei Krankengeschichten aus dem Material der Klinik mitgeteilt werden:

196/31. A. M. 4 $\frac{1}{2}$ Jahre alt. Hier behandelt 14. IV.—29. V. 1931.

Anamnese: Der Vater leidet seit wenigstens sieben Jahren an Husten. Verdacht auf Lungentuberkulose, weigerte aber sich untersuchen zu lassen. Auch das Mädchen und die anderen Geschwister durften erst jetzt untersucht werden. Die letzteren sollen alle gesund sein. — Irgend eine sichere Tuberkuloseexposition ist nicht bekannt. Das Mädchen ist immer schwach gewesen, hat aber gehen gelernt, hat dies aber »aus Schwäche« während den letzten drei Monaten nicht können. — Über die früheren Krankheiten weiss die Person, die das Mädchen auf die Klinik bringt, nichts. — Mitte März 1931 wurde vom Arzt Lungenentzündung und Influenza konstatiert. Aber erst vor einer Woche hat sich die Armenpflege des Mädchens angenommen, das sich dann in einem elenden Zustande befand. Die Angaben stammen vom Vertreter der Armenpflege.

Status: Vollständig ausgemergeltes Mädchen mit einem Gewicht von nur 7,7 kg. Zart gebaut. Die Haut am Rumpf stark pigmentiert. Auffallend starke Dyspnoe. Hustet stark, aber der Husten hat sehr lockeren Charakter. Übelriechender Fluss aus dem rechten Ohre.

Das Herz ohne sicheren Bef. Desgleichen der Bauch und der Schlund.

Die Lungen: Linke Lunge keine sichere Dämpfung. Athemgeräusch schroff, viele Rasselgeräusche und Rhonchi. Rechte Lunge: starke Dämpfung von der Spitze herab bis zu 2 Querfingern unterhalb der Spina, wo ein paar Querfinger ein klarerer Ton hörbar ist; dann wiederum zunehmende Dämpfung herab bis zur Basis.

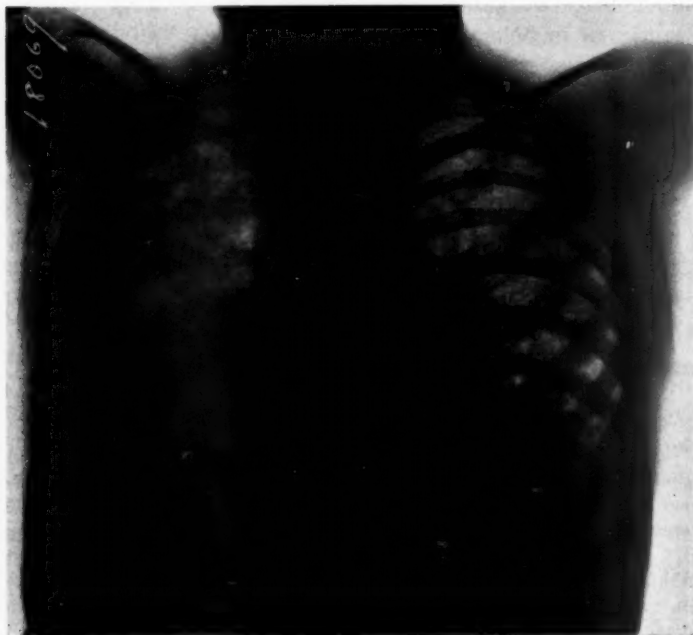


Fig. 1.

Athemgeräusch sicher bronchial. Auch hier Rasselgeräusche und Rhonchi, die jedoch stark an Frequenz und Ausbreitung wechseln.

Im Harn nichts pathologisches. — Die Temperatur schwankt zwischen 37° und gegen 40° . — 14 Tage nach der Aufnahme am 14. IV. schwillt eine Drüse am Hals an und muss einige Tage später inzidiert worden, wobei Massen von Eiter entleert werden. Die Temperatur fällt jedoch nicht. — Der Appetit die ganze Zeit schlecht, das Gewicht nimmt ab und am 29. V. tritt der Tod ein nach zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Die Prüfung mit Tuberkulin gibt ein negatives Resultat in Dosen bis zu 3 mg intrakutan. Da ein solches Ergebnis angesichts des elenden Zustandes des Mädchens erklärlich erscheint wird eine Röntgenaufnahme gemacht (Fig. 1), die zeigt:

»Die r. Lunge ist der Sitz eines ausgebreiteten tuberkulösen Prozesses von produktivem Aussehen. Unterhalb C_2 sind die Herde zu grösseren wolkigen Partien von exsudativem Aussehen konfluiert. Der Tbc.-Prozess geht direkt in den vergrösserten Hilus-schatten über. Paratracheal gewahrt man einen gut krachmandelgrossen Schatten, der wahrscheinlich eine vergrösserte Drüse repräsentiert. Auch die Basis der l. Lunge zeigt eine kleinfleckige Zeichnung von produktivem Aussehen. Dagegen erscheint der Oberlappen relativ frei zu sein.» (BERGENDAL.)

Gestützt auf Anamnese, Status und Röntgen wird das Mädchen unter der wahrscheinlichen Diagnose Tbc. generalisata zur Obduktion gesandt. Die Obduktion am 30. V. zeigt indessen *keine Zeichen von Tbc.*, trotzdem man besonders danach gesucht hat. Der Lungenprozess stellt sich als eine doppelseitige kroupöse Pneumonie heraus, mit zahlreichen kleinen Abszessen und zwischen diesen beginnenden Carnifikationen.

310/31. S. M. 2 Monate. Hier behandelt 18. VI.—20. VII. 31.

Anamnese: Die Mutter hat eine Tuberkulose, die in der Gebäranstalt nach dem Partus entdeckt wurde. Stirbt zwei Monate nach dem Partus an Tbc. pulm. Sie pflegt ihr Kind und gibt ihm die Brust während mehr als einem Monat in der Gebäranstalt. Drei Tage vor der Aufnahme ins Kinderkrankenhaus beginnt das Kind zu husten. Es wiegt bei der Geburt 3200 g und bei der Aufnahme 3480 g.

Status: Ein etwas mageres Kind mit normalem Turgor und Tonus. Hustet stark, teilweise in Anfällen. Hat bis zu bohnen-grosse Adeniten am Hals beim Sternocleidomastoideus. I. ü. im Status nichts anzumerken. Temperatur normal, ausgenommen einige Tage um den 29. VI., wo die Pat. eine doppelseitige Otitis supp. bekommt, die indessen schnell ausheilt. — Prüfung mit PIRQUET und MANTOUX bis zu 1 mg negativ. — Die Temperatur beginnt am 9. VII. wiederum bis gegen 40° zu steigen. Im Harn Massen von weissen Blutkörperchen und Bakterien. Die Ohren jetzt ohne Anm. Gleichzeitig beginnt das Gewicht von 3600 bis auf 3000 am 19. VII. abzunehmen. Es stellt sich Erbrechen ein. Die Pat. wird blass und apathisch, zunehmend schlechter. Mors am 20. VII. — Röntgen am 20. VI. zeigt (Fig. 2):

»Photo in Bauchlage: Der Mediastinalschatten hat eine Breite von fast 4 cm und zeigt eine deutliche Erweiterung zu beiden

Seiten der Mediallinie sowie scharfe, teilweise etwas bogige Konturen gegen die Lungen. Es kann sich um grosse Drüsenpakete handeln, aber der Schatten kann auch durch einen grossen Thymus verursacht sein. Vollkommen sichere Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose fehlen. Keine Lungenveränderungen.» (EDLING.)

Die Pat. wird trotz der negativen Tuberkulinreaktion unter der Diagnose Pyuria + Tbc. pulm.? zur Obduktion gesandt.

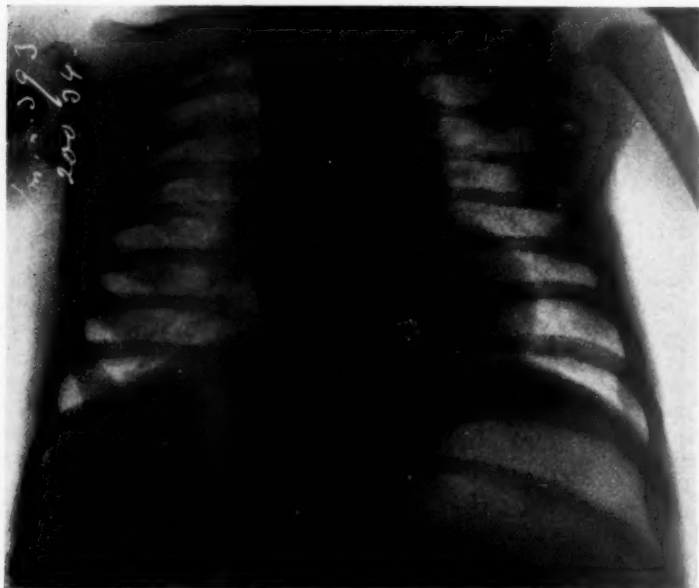


Fig. 2.

Bei der Obduktion werden keine Zeichen für Tbc. gefunden trotzdem besonders nach solchen gesucht wird. Dagegen findet man eine Pyelonephritis ac. bil. und eine Aspiration(?) von erbrochenem Mageninhalt ohne Reaktion von Seite der Lungen. Der Thymus ist am ehesten klein.

Angeichts solcher Möglichkeiten zu Irrtümern soll man sich davor in Acht nehmen Anamnese + klinische Untersuchung und Röntgen gegen die Tuberkulinreaktion zu setzen. DEBRÉ hat hier die gleiche Auffassung geltend gemacht.

Dass die Tuberkulinreaktionen, auch MANTOUX 1 mg und vielleicht höhere Dosen in sicheren Tuberkulosefällen negativ sein können, darüber sind sich alle einig. Ich behandle diese Fälle in einem anderen Zusammenhang, Seite 35. Die Angaben über ihre Anzahl wechseln ziemlich stark in der Literatur. In unserem Material ist sie nicht besonders gross und wohl ohne praktische Bedeutung. — Schlimmer wäre es wenn die Tuberkulinreaktionen wirklich, wie TAILLENS in bezug auf MANTOUX meint, positive Resultate geben könnten, wo keine Tuberkuloseansteckung vorliegt. — *In unserem Material ist dies niemals beobachtet worden* und die Argumente von TAILLENS sind nicht sehr überzeugend. — Die Versuche von MORO, KELLER und DÖLTER (1926), die zeigen, dass man tuberkulinnegative Kinder für 1 mg Mantoux durch Vorbehandlung mit subkutanen Injektionen von konzentrierter Glycerinbouillon, ev. mit Vaccin oder mit Vaccin allein, positiv machen kann, haben wohl, gleichwie ADAM's Versuche nach Vorbehandlung mit Coli-Bazillen, keine praktische Bedeutung. Die gesammelten klinischen Erfahrungen sprechen bestimmt dagegen, dass man in der Praxis ausser in äussersten Ausnahmefällen ähnliche Fälle antreffen könnte. Und SELTER's (1927) Ausführungen über die Tuberkulinreaktion als eine aspezifische Reaktion ähnlich der Wassermannschen Reaktion bei Lues hindern doch nicht, dass S. selbst zu dem Schlusssatz kommt, dass die Empfindlichkeit, die die Tuberkuloseansteckung für Tuberkulin gibt, sowohl viel höher wie länger bestehend ist als man mit aspezifischen Injektionsmethoden erreichen kann. Der Hinweis auf die Resultate von Tierexperimenten, die zeigen, dass wenigstens unter gewissen Verhältnissen eine Immunisierung mit Tuberkulin stattfinden kann (LATA, MUCH u. a. m.), und dass diese Gefahr bei wiederholten Mantoux-Reaktionen grösser sein soll als bei wiederholten Pirquet-Prüfungen steht im Widerspruch zu der gesamten klinischen Erfahrung. Versuche, die zeigen, dass man mittels Injektionen von Eiweisslösungen, Glycerinbouillon oder sogar Salzwasser Reaktionen ähnlicher Art hervorrufen kann, dürften bei systematischen Prüfungen mit Wiederholungen der gleichen Dosis oder Injektion der

nächsthöheren keine Bedeutung haben. Die aspezifischen Reaktionen haben doch einen ganz anderen Verlauf als die spezifischen. Dass sie jedoch bei einzelnen Proben, besonders bei poliklinisch beobachteten, miteinspielen können ist ganz sicher, in umso höheren Grade je ungeübter der Beurteiler ist.

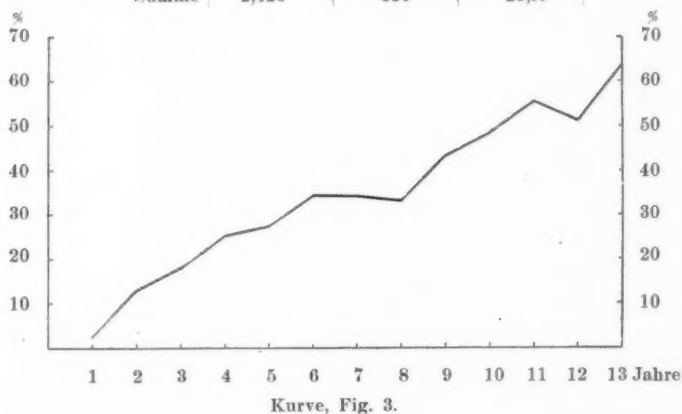
Frekvenz der Tuberkuloseansteckung im Kindesalter.

Das Resultat der Untersuchung von 2,426 auf der Klinik nach den oben erörterten Prinzipien und mit der angegebenen Methodik geprüften Fälle, die für Leiden behandelt worden sind, die keiner Form von Tuberkulose zugerechnet werden können, ist in Tabelle und Kurve, Fig. 3 wiedergegeben.

Vom ganzen Material reagieren im Durchschnitt 25,96 % positiv (630 Fälle). Studiert man die Verteilung der positiven Fälle auf die verschiedenen Alter, findet man eine gleichmässige Zunahme der Frequenz während der ersten 6 Lebensjahre von 2,7 % im ersten Jahr bis zu 34,4 % im Alter von 6 Jahren. Die Zahlen erscheinen hoch. Es dünkt mir wahrscheinlich, dass besonders die Zahl 2,7 % für Kinder im Alter von 1 Jahr bedeutend zu hoch ist, trotzdem alle Fälle ausgeschlossen worden sind, wo der Verdacht bestand, dass Tuberkulose direkt oder indirekt die Krankheit verursachen könnte, für welche die Patienten behandelt worden sind. 612 Kinder sind jedoch in dieser Altersklasse untersucht worden. Recht viele von diesen sind im Krankenhaus geboren, und sind seit der Geburt dort gepflegt worden, ohne einer Ansteckung ausgesetzt gewesen zu sein. — JEANNERET (1915) gibt eine Tbc.-Frequenz von 1 % während des ersten Jahres für die Landbevölkerung, 2—5 % für die Stadtbevölkerung an, ist aber selbst der Ansicht, dass auch diese Werte zu hoch sind. MANTOUX et LEMAIRE haben jedoch 2,4 %, HAMBURGER 4,5 %, VAISSEAU et TIXIER bis zu 14,35 %. Der Sicherheit halber ist indessen diese Altersklasse für sich in den Tabellen 4—6 berechnet worden, während die übrigen Klassen, wo die Fälle sicherer haben sortiert werden können, je zwei Jahresklassen umfassen. — Die Zahlen von HEIMBECK für die Landbevölkerung sind

Tuberkulin-positive unter Patienten, die klinisch Tbc. frei sind.

Alter	Zahl der Geprüften	Pos.	%
0—1	612	17	2,7
1—2	291	30	10,3
2—3	188	34	18,1
3—4	138	35	25,4
4—5	133	37	27,8
5—6	131	45	34,4
6—7	144	49	34
7—8	138	46	33,3
8—9	137	60	43,8
9—10	150	73	48,7
10—11	146	81	55,5
11—12	129	66	51,2
12—13	89	57	64
Summe	2,426	630	25,96



bedeutend niedriger; auf Grund seiner Kurve 2 (1928) zu urteilen beträgt sie etwa 20 % im Alter von 6 Jahren.¹

¹ Die Anzahl Kinder in den Untersuchungen von HEIMBECK ist indessen klein, ein Umstand, der in gewissen Masse einen Kontrast zu der Sicherheit in den Schlusssätzen bildet, die H. in bezug auf die Infektionszeit zieht.

Zwischen 6 und 8 Jahren verläuft die Kurve beinahe horizontal und die Tabelle zeigt für diese Jahre die Prozentzahlen Infizierte 34,4—34—33, wobei die Gruppen Geprüfter annähernd gleich gross waren, nämlich 131—144—138 Fälle. — Dieser Umstand ist geeignet Erstaunen zu erwecken. Man würde ja anstatt dessen eine schnellere Zunahme gerade während des ersten Schuljahres mit der Menge neuer Kameraden und der damit verbundenen Ansteckungsgefahr erwartet haben. Diese Erscheinung, die soweit ich sehen kann früher nicht diskutiert worden ist, dürfte man nicht ohne weiters abfertigen können, indem man ganz einfach auf Zufälligkeiten hinweist. Hierzu sind die Klassen zu gross. Ferner findet man diese Phase noch mehr markiert im gleichen Alter in der letzten Tabelle von TAILLENS (1930) wie auch in HEIMBECK's beiden Kurven für die Arbeiterklasse in Oslo und für die Landbevölkerung. Ich gebe hier unten die beiden Tabellen wieder, wobei die Werte von HEIMBECK teilweise nach STRÖM angeführt, teilweise nach Kurve Nr. 2 in Hs Arbeit approximiert sind.

TAILLENS 1930 1,350 Kinder		HEIMBECK 1928 Stadt Land	
0—6 Monate	17 %	29 % (20 Fälle)	25,5 % (39 Fälle)
6—12 "	34 %		
1—2 Jahre	39 %		
2—3 "	30 %		
3—4 "	46 %	37 % (62 Fälle)	
4—5 "	60 %		
5—6 "	51 %		
6—7 "	53 %	31 % (59 Fälle)	18 % (53 Fälle)
7—8 "	49 %		
8—9 "	45 %		
9—10 "	55 %	42 % (81 Fälle)	
10—11 "	48 %		
11—12 "	62 %		
12—13 "	70 %	55 % (111 Fälle)	29,5 % (48 Fälle)
13—14 "	—		
14—15 "	—		

Selbst versuche ich zunächst die Erscheinung folgendermassen zu erklären: Die Infektionsmöglichkeiten, die das Kind im Heim und in seiner Umgebung hat, entwickeln ihren Einfluss während der 5—6 ersten Lebensjahre. Zu Beginn der Schulzeit wird sicherlich ein Teil infiziert — aber sie kommen erst etwas später in unsere Behandlung — zwischen 8—9 Jahren. Wenn ich mit meiner Vermutung Recht habe, soll die Frequenzkurve zwischen 8 und 9 Jahren eine stärkere Steigung aufweisen als vorher. Das ist auch der Fall. Siehe Fig. 3. Ferner soll ich zu dieser Zeit mehrere Fälle von primären Lungenaffektionen und Drüsenaffektionen haben. Die Kurve 6 zeigt, dass dies wirklich der Fall ist. Und noch deutlicher wird dies durch die folgende Tabelle veranschaulicht.

Anzahl Fälle von Tbc. behandelt 1920—30.

Alter	Tbc. entis	Tbc. pulm.	Tbc. lgl. bronch.	Tbc. abdom.	Tbc. mening.
0—1	3	27	9	11	9
1—2	5	12	10	8	13
2—3	1	6	8	6	10
3—4	2	4	9	7	10
4—5	—	7	7	2	3
5—6	2	4	16	2	6
6—7	—	3	18	3	6
7—8	2	4	19	3	7
8—9	—	12	24	4	4
9—10	2	4	18	2	4
10—11	2	7	15	2	4
11—12	1	10	8	1	4
12—13	—	11	8	5	2
Summe	20	109	169	56	78

Aus dieser Tabelle geht mit all wünschenswerter Deutlichkeit hervor, dass die Anzahl Lungentuberkulosefälle während des Jahres 8—9 bedeutend grösser ist als sowohl während den zunächst vorhergehenden wie nachfolgenden Jahren. Hierzu kommt vielleicht dass wenigstens ein Teil der relativ grossen

Anzahl Bronchialdrüsentuberkulosen wohl eigentlich zur Gruppe Lungentbc. gerechnet werden sollte und daher aus guten Gründen als während der zunächst vorhergehenden Zeit neuinfiziert aufgefasst werden können. Vgl. Seite 28.

Ich bin demnach der Ansicht, dass die erhöhte Gefahr für eine Ansteckung, die der Eintritt in die Schule mit sich bringt, in der obigen Kurve erst etwas später zutage tritt; aber dass sie dort auch wirklich manifest wird. So gross wie man sich diese Gefahren gewöhnlich vorstellt, dürften sie andererseits im allgemeinen nicht sein. Der Körper hat während den früheren Jahren eine gewisse allgemeine Immunität gegen Infektionskrankheiten verschiedener Art erworben. Und das Zusammensein im Kreis der Schulkinder wird wohl niemals so intim, man könnte sogar unvorsichtig intim sagen, wie das Zusammensein in früheren Lebensjahren. Es ist indessen natürlich nicht mit *unbedingter* Sicherheit ausgeschlossen, dass das ganze Plateau in der Kurve zwischen 6 und 8 Jahren nicht auf signifikative Differenzen zurückzuführen ist sondern auf einem zu kleinen Material mit gelegentlichen Variationen beruht. Eine statistische Bearbeitung, ev. eines grösseren Materials würde hier besseren Aufschluss geben.

Das Knie in der Kurve beim Alter von 12 Jahren dürfte vielleicht auf einer solchen Zufälligkeit der zuletzt angedeuteten Art beruhen.

Zusammenfassung: Aus den Tabellen und aus der Kurve geht hervor, dass die Tuberkuloseansteckung in unserem Material (überwiegend Landbevölkerung und Kleinstadteinwohner) vom ersten Jahr an sich überraschend schnell und gleichmässig verbreitet, sodass mit 3 Jahren 18,1 %, zu Beginn der Schule (im Alter von 6—7 Jahren) ca. 34 % und bei Schluss der Volksschule über 60 % infiziert sind. Die Rolle der Schule als Verbreiter der Ansteckung, die a priori ziemlich selbstverständlich erschien, tritt nicht so deutlich und sicher zutage wie man erwartet hat. Im grossen — die Ausnahme für 6—8 Jahre ist eben besprochen worden — erfolgt die Verbreitung der Tuberkuloseansteckung gleichförmig durch alle Jahresklassen nach dem Alter von 1 Jahre. — Die Zahlen zeigen ferner

dass die Resultate von HAMBURGER-MONTIS, wie zu erwarten war, nicht auf unsere Klientel überführt werden können. Mit 5 Jahren reagieren nur 27,8 % und mit 13 Jahren nur etwas mehr als 60 %. Aber so sind auch die Untersuchungen von HAMBURGER an Grossstadtkindern ausgeführt während unsere wie erwähnt an Kindern der Landbevölkerung ausgeführt sind.

Besser vergleichbar dürften MORO's Ergebnisse einer Untersuchung von 7,000 Kindern auf der Klinik in Heidelberg sein. Er fand 34,3 % positive im Alter von 7—10 Jahren und 41,3 % im Alter von 10—14 Jahren. Aber diese Resultate wurden mit Kutanreaktionen erhalten, weshalb die Zahlen sicher bedeutend zu niedrig sind. Die Ergebnisse von ROMINGER in Freiburg bestätigen dies. Mit Pirquet findet R. in den entsprechenden Altersklassen 29, bzw. 31 % positive, während subkutane Proben 79, bzw. 89 % positive geben. Die Deutung der niedrigen Zahlen für mit Kutanprobe positive ist bei MORO und ROMINGER eine verschiedene. Während der letztere die schlechten Resultate mit den kutanen Methoden auf eine durch die Hungerjahre herabgesetzte Empfindlichkeit der Haut zurückführt, ist MORO der Ansicht, dass sie einen richtigen Ausdruck für die Verbreitung der Tuberkuloseansteckung unter der Landbevölkerung bilden. Der Einwand von HERTZ, dass MORO's Privatklientel von Heidelberg die gleichen niedrigen Zahlen aufweist, dürfte wohl nicht stichhaltig sein. Denn MORO's Privatklientel dürfte sicher der Klasse der besser Situierten angehören, die wohl immer und überall eine geringere Tuberkulosefrequenz im Kindesalter hat; vergleiche HEIMBECK's und PARAF's Zahlen in bezug auf diese Frage!

Noch naheliegender sind die Vergleiche mit ARNFINSSEN's und OVERLAND's Resultaten. Sie zeigen, dass unsere Resultate wenigstens 10 % höher als die von A. und O. liegen. Man würde für ihre Stadtkinder am ehesten erwartet haben ein etwa umgekehrtes Verhältnis oder wahrscheinlicher noch mehr zu finden. Die Erklärung hierfür scheint mir ganz einfach darin zu liegen, dass bei poliklinischem PIRQUET eine grosse Anzahl positiver nicht entdeckt werden. — Um diese Frage zu beleuchten ist das Material je nach der Stärke der Reaktion

in Gruppen geordnet worden um hierdurch die Tuberkulinempfindlichkeit in verschiedenen Altern klarzulegen.

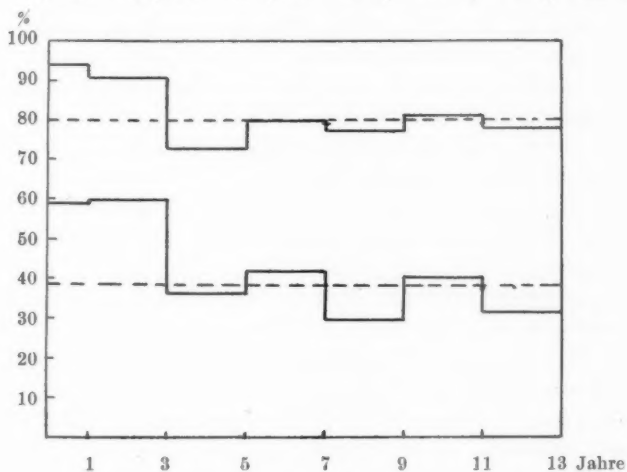
Die Tuberkulinempfindlichkeit in verschiedenen Altern.

Bei der Abschätzung der Tuberkulinempfindlichkeit bin ich in den folgenden Tabellen von der Annahme ausgegangen, zu der AF KLERCKER's präliminäre Untersuchung von 1920 geführt hat, dass nämlich ein positiver PIRQUET am ehesten einem Mantoux von 0,01 mg entspricht. Diese Annahme hat sich insofern als richtig erwiesen, als der Unterschied zwischen Pirquet und Mantoux 0,1 mg sich als grösser herausgestellt hat, namentlich wenn es sich um Untersuchungen an Kindern ohne klinisch nachweisbare Tbc. handelt. Untersuchungen von FRISCH und v. EISELSBERG haben zu einer ähnlichen Auffassung geführt, laut der Pirquet am ehesten einem Mantoux von 0,01—0,1 mg entspricht. In den ersten Jahren der Untersuchung sind Pirquet und Mantoux 0,01 mg beinahe immer gleichzeitig oder nacheinander ausgeführt worden, bevor zu Mantoux 0,10 mg übergegangen wurde, später ist vorher entweder nur Pirquet oder Mantoux 0,01 mg zur Ausführung gelangt. Es ist demnach wahrscheinlich, dass bei konstant erneuerter Prüfung mit der ersten Dosis (Pirquet oder Mantoux 0,01 oder beide) einige weitere Fälle von der 0,1-Gruppe zur P-0,01 Gruppe hätten überführt werden können. Besonders viele % dürfte dieser Zuschuss indessen nicht bedeuten. In unsicheren Fällen ist nämlich immer die erste Reaktion in der Regel wiederholt worden, bevor zu grösseren Dosen übergegangen wurde. Andererseits gibt es in meinem Material auch einige wenige Fälle, wo PIRQUET positiv war bei negativer Mantouxreaktion mit 0,1 mg. Diese reagierten doch sämtliche auch für Mantoux 1 mg.

Mit aller Deutlichkeit geht hervor (Kurve, Fig. 4), dass so ausgeführte, vorsichtig beurteilte, klinisch beobachtete Pirquet—Mantoux 0,01 mg zusammen im Mittel nur 38,8 % der gesamten Anzahl positiv Reagierender unter im Kindesalter nicht für Tbc. behandelten Kindern zeigen oder mit anderen Worten: Dass bei der Prüfung mit Pirquet mehr als 60 % der Kinder

Tub.-positive unter klinisch Tbc.-freien 1920—30.

Alter	P-0,01 mg Zahl—%		0,1 mg Zahl—%		1 mg Zahl—%		Summe	2 mg Zahl	Summe
0—1	10	58,8	6	35,8	1	5,9	17		17
1—3	38	59,4	20	31,2	6	9,4	64		64
3—5	26	36,1	26	36,1	20	27,8	72		72
5—7	38	41,5	37	39,8	19	20,2	94	1	95
7—9	31	29,5	50	47,6	24	22,9	105		105
9—11	62	40,5	62	40,5	29	19	153	1	154
11—13	39	31,7	57	46,8	27	22	123		123
	244	38,8	258	41,1	126	20,1	628	2	630



Kurve, Fig. 4.

trotz Tuberkuloseansteckung nicht reagieren, wenn sie keine Symptome auf Tbc. darbieten. Vergleiche hierzu die im Vorstehenden referierte Zahl von ROMINGER. Die Zahl ist ungefähr dieselbe wie die von GADE, wozu jedoch zu bemerken ist, dass GADE bei der Prüfung nicht so weit geht wie bis zu 1 mg, weshalb GADES Zahl tatsächlich höher als 60 % liegt. KROGSGAARD u. a. sind der Ansicht, dass dies unwahrscheinlich ist und meinen, dass dieses Resultat »pourrait peut-être

indiquer qu'il a eu une lacune dans son exécution de la réaction cutanée». Dieses Vorgehen einer Wegerklärung der Resultate anderer durch Annahme mangelhafter Ausführung erachte ich als nicht statthaft. Es kommt in der Diskussion dieser Fragen so häufig vor, dass mit Bestimmtheit betont werden muss, dass bevor eine andere Erklärung direkt als unmöglich nachgewiesen ist, jeder Verfasser das Recht haben soll von solchen Insinuationen bezüglich Fehler in der Methodik verschont zu bleiben. Es gibt auch andere Wege um die Unterschiede zu erklären, was ein eingehenderes Studium für die Kritiker klargelegt haben könnte. Eine vorsichtiger Beurteilung von Pirquet und anderen kutanen Reaktionen, und eine Berücksichtigung von Alter und Material dürften hier den Weg zu einem allgemeineren Verständnis bahnen können. Studiert man nämlich z. B. das Alter, was die Mehrzahl der Verfasser bei Untersuchungen über die Tuberkulinempfindlichkeit nicht getan haben, zeigt es sich, dass dieses eine höchst wesentliche Rolle spielt. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist am stärksten während der 3 ersten Lebensjahre. Da reagieren gegen 60 % der positiven ohne klinische Symptome für Tbc. auf kutane Reaktionen und 94—90 % auf Mantoux 0,1 mg. Nur ungefähr 6 bzw. 10 % reagieren erst auf Mantoux 1 mg. Vergleicht man hiermit die Verhältnisse während der folgenden Kinderjahre findet man, dass die Empfindlichkeitskurve für sie bedeutend niedriger ist und am niedrigsten im 7.—9. Lebensjahr. In diesem Alter reagieren nur ca. 30 % auf Pirquet bzw. Mantoux 0,01 mg, während weitere 47,6 % auf 0,1 Mantoux reagieren, was ja direkt an GADES Zahl erinnert. Hat GADE also Kinder im Alter von 7—9 Jahren zur Untersuchung gehabt, so kann ich die grossen Differenzen zur Gänze bestätigen.

In einem besonders Tbc.-verdächtigen Teil der Fälle, zusammen ung. 2,5 % der untersuchten, ist die Untersuchung bis zu 3 mg fortgesetzt worden. Hierbei sind nur 2 positiv reagierende (beide für 2 mg) entdeckt worden, ein Umstand der in hohem Grade die Richtigkeit unseres Verfahrens und unserer Auffassung bestätigt, dass *Mantoux 1 mg praktisch genommen hinlänglich ist, wenn es sich um den Nachweis von Tbc.-Ansteckung im Kindesalter handelt, während Pirquet vollkommen ungenügend ist.*

Die Ursache für die relativ niedrige Empfindlichkeit die Kurve 4 zeigt könnte möglicherweise als von der Art des Materials abhängig erklärt werden. Es ist jedoch allgemein bekannt, dass gewisse Krankheiten von verschiedener Art, vor allem Pertussis, Morbilli, in gewissem Masse auch Pneumonie und Fieberkrankheiten überhaupt die Tuberkulinempfindlichkeit beeinflussen. Es sei hier festgestellt, dass der Einfluss dieser Krankheiten, insofern es sich um unser Material handelt, selten hat wahrgenommen werden können. Wiederholt man nach einem Monat oder mehr die Reaktion, erhält man, mit Ausnahme nur für Morbilli, in den allermeisten Fällen dasselbe Resultat. Aber hier dürfte die Frage zu stellen sein ob die Herabsetzung im Zusammenhang mit Morbilli, die hier zutage tritt, auf der Morbilli oder auf der tuberkulösen Infektion beruht, die so häufig mit gewaltiger Stärke nach derselben auftritt. — Unser Material zur Beleuchtung dieser Frage ist so unbedeutend, dass ich hierauf keine Antwort geben kann. Im übrigen hat das Studium zum Resultat gegeben, dass *akute Fieberkrankheiten bei weitem nicht so lange Zeit nachher und in dem Grad wie man gegenwärtig annimmt, die Tuberkulinempfindlichkeit beeinflussen*. RÜSCHER ist 1921 an einem allerdings unbedeutendem Material zur gleichen Auffassung gekommen und LEVESQUE schreibt 1931: »... Pratiquement on a beaucoup exagéré les causes anergisantes. La période aiguë des maladies infectieuses: rougeole, grippe, coqueluche, est très passagèrement anergisante». Meine Erfahrung ist genau dieselbe.

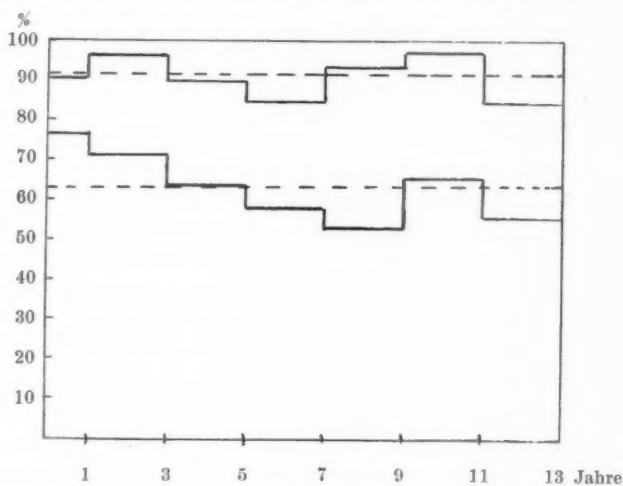
Die Kurve zeigt also, dass es mit PIRQUET, welche Reaktion von allen Untersuchern als für die Beurteilung der Tuberkulosemorbidity im Kindesalter hinlänglich erachtet wird, nicht möglich ist die Infektion auch nur in der halben Anzahl der Fälle nachzuweisen, wenn keine klinischen Symptome für Tbc. vorliegen. Was dies in der Praxis und in den Krankenhäusern bedeutet ist klar. Eine negative erste Reaktion schliesst keineswegs eine Tbc.-Infektion aus. Man kann aus diesem Anlass das Kind nicht mit endgültig geprüften (= für Mantoux mit 1 mg) negativen Fällen zusammenlegen, wenn man Tbc.-infi-

zierte von den übrigen scheiden will, man kann für solche Kinder bei Untersuchungen von Kindern in tuberkuloseinfizierten Familien, wie dies täglich geschieht, kein Gesundheitszeugnis ausstellen, man kann sie nicht ohne weiteres in Kolonien für nicht angesteckte Kinder schicken. In allen solchen Fällen muss man, wenn unangenehme Überraschungen in der Form von wiederaufflammenden Tuberkulosen vermieden werden sollen, weitere Prüfungen mit stärkeren intrakutanen Dosen vornehmen. — Eine ganz andere Sache ist es, ob man der Ansicht ist dass zwischen tuberkuloseinfizierten und nicht angesteckten Kindern überhaupt nicht so genau unterschieden zu werden braucht. Aber darüber wird gegenwärtig noch gestritten. Ich komme vielleicht in einer späteren Arbeit auf diese praktisch wichtige Frage zurück.

Die höhere Tuberkulinempfindlichkeit während den ersten 3 Lebensjahren könnte man sich ja auf verschiedene Weise erklärt denken. Am einfachsten scheint mir zu sein darauf hinzuweisen, dass die Tuberkulose, die ihren Ausdruck in einer positiven Tuberkulinreaktion zu dieser Zeit bekommt, trotz Abwesenheit aller klinischen und röntgenologischen Zeichen für Tuberkulose, doch eine frische, d. h. eine aktive Tbc. ist. Mit anderen Worten: trotz der strengen Auslese in diesen ersten Jahren, haben wir hier Fälle bekommen, die wirklich *an Tbc. leiden*, wenn man auch der Ansicht gewesen ist, dass sie hierfür nicht im Bedarf von Pflege sind. Man würde sich da auch vorstellen können dass ein Vergleich mit der Tuberkulinempfindlichkeit von für Tbc. behandelten ganz einfach zeigen sollte, dass die Tuberkulinempfindlichkeit bei diesen gerade ebenso hoch liegt als den 3 ersten Jahren in Kurve 5 entspricht. In Tabelle und Kurve 5 habe ich zur Beleuchtung dieser Erscheinung in gleicher Weise wie im Vorstehenden 431 Fälle von sicherer klinischer Tuberkulose im Kindesalter geordnet. Es zeigt sich dann, dass man, wenn es sich um Tbc.-kranke Kinder handelt, allerdings ungefähr 63 % positive mit Kutan-Reaktionen und Mantoux 0,01 mg erhält. Aber es stellt sich ferner heraus, dass auch hier das Alter von 1—3 Jahren eine entschieden höhere Empfindlichkeit aufweist,

Für Tbc. behandelte Kinder: 442.

Alter	P-0,01 mg Zahl—%	0,1 mg Zahl—%	1 mg Zahl—%	S:e	2 mg Zahl	3 Zahl	0	S:e
0—1	39 76,5	7 13,7	5 9,8	51	—	—	2	53
1—3	59 71,1	21 25,8	3 3,6	83	—	—	2	85
3—5	31 63,8	13 26,5	5 10,2	49	—	—	3	52
5—7	34 57,6	16 27,1	9 15,8	59	—	1	1	61
7—9	41 52,6	32 41,0	5 6,4	78	—	—	—	78
9—11	43 65,2	21 31,8	2 3,0	66	—	—	1	67
11—13	25 55,6	13 28,9	7 15,5	45	—	—	1	46
	272 63,1	123 28,5	36 8,4	431	—	1	10	442



Kurve, Fig. 5.

zwischen 70 und 80 % Pirquet-0,01-positive. Dieser Umstand zeigt, so scheint es mir, teils dass die Auswahl der Gruppen nach klinischen Gründen doch wenigstens teilweise imstande gewesen ist zwischen den Fällen mit und ohne aktiven Tuberkulose auch in den ersten Kindesjahren zu unterscheiden, teils dass die höhere Tuberkulinempfindlichkeit mit dem Alter zusammenhängt und nicht mit der Anwesenheit bzw. dem Fehlen

von klinischen Symptomen. Wäre die Tuberkulose in entsprechenden Fällen im Alter von 1—3 Jahren in Kurve 4 von gleicher Valeur wie in Kurve 5 so sollte man ja in beiden Fällen die gleiche Empfindlichkeit haben. Aus den Kurven geht hervor dass dies nicht der Fall ist.

Die Abnahme der Empfindlichkeit mit dem Alter geht auch im weiteren noch deutlicher aus Kurve 5 hervor. Auch hier hat man eine geringste Empfindlichkeit im Alter von 7—9 Jahren.

Eine nähere Untersuchung der Kurven 4 und 5 zeigt indessen weitere interessante Erscheinungen. Während man in klinisch symptomfreien Fällen durch Vergrösserung der Dosis zu Mantoux 0,10 mg gut weitere 40 % der Infizierten zum reagieren bringt, wird bei klinischen Tuberkulosen nur eine Zunahme von weniger als 30 % erhalten. Im ersten Lebensjahr sind die entsprechenden Zahlen 35,3 % und 13,7 %, im 7.—9. Jahr 47,6 % und 41,0 %. Die angeführten Zahlen dürften wohl dazu beitragen einen grossen Teil der in der Literatur vorkommenden sich widersprechenden Angaben über die Empfindlichkeit der verschiedenen Tuberkulinreaktionen zu erklären.

Bei der Diskussion der Tuberkulinempfindlichkeit und der Tuberkulose wird nicht selten die Auffassung geäussert, dass die Empfindlichkeit bei aktiver Tbc. gross genug ist um einen positiven Pirquet zu geben. Tabelle und Kurve 5 zeigen ein ganz anderes Verhalten. Nicht einmal im ersten Lebensjahr genügt PIRQUET um eine aktive, klinisch konstatierbare Tbc. nachzuweisen. Mehr als 20 % aller Fälle von Tuberkulosekranken reagieren nicht auf Pirquet-Probe. Diese Anzahl steigt dann von Jahr zu Jahr um im Alter von 7—9 Jahren ihr Maximum 47,4 % zu erreichen. Mit anderen Worten: Im Alter von 7—9 Jahren haben unter 78 untersuchten Kindern mit klinisch aktiver Tbc. nur 41 auf Pirquet und Mantoux 0,01 mg reagiert. Es ist von besonders grosser Bedeutung dass unsere Fürsorge-, Schul- und Kolonieärzte sich dieser Zahlen bewusst sind, wenn sie ihre Untersuchungen ausführen. Denn trotz aller Übung und Sorgfalt bei der physikalischen Untersuchung, ist doch die Diagnose von Tuberkulose im Kindesalter so schwer

zu stellen und eine wirklich negative Tuberkulinreaktion so bedeutungsvoll, dass man darauf achten muss dass die Schlusssätze nicht auf einem einfachen Pirquet oder Mantoux 0,01 mg ruhen.

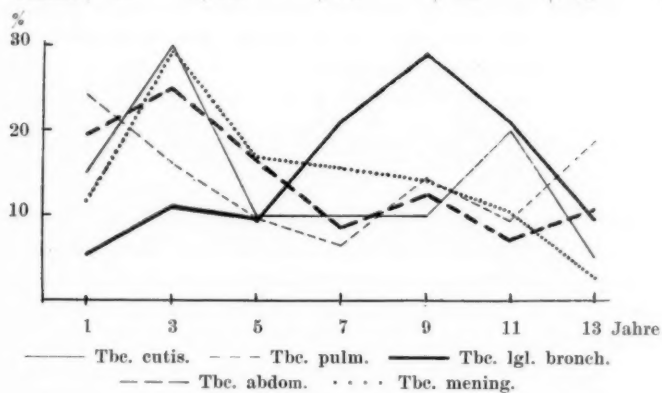
Für das Alter 9—11 Jahre kommt in den Kurven 4 und 5 eine nicht unbedeutende Erhöhung der Tuberkulinempfindlichkeit vor. Wie aus Kurve 3 hervorgeht, tritt im Alter von 8 Jahren eine starke Zunahme der Tbc.-Frequenz auf, die bis zum 11-ten Jahre anhält (23 Fälle von Lungentbc. im Alter 8—11 Jahre, gegenüber 11 während den 3 nächstvorhergehenden Jahren). Man dürfte wohl das Recht haben daraus den Schlusssatz zu ziehen, dass es die grössere Anzahl Neuinfizierter ist, die hier den Verlauf der Empfindlichkeitskurve bestimmt. Vgl. hier Kurve 6 und 7.

Die Lokalisation der Tuberkulose und die Tuberkulinempfindlichkeit.

Man könnte sich indessen auch die variierende Tuberkulinempfindlichkeit als von der Lokalisation der tuberkulösen Krankheit im Körper abhängig vorstellen. Vom praktischen Gesichtspunkte könnte die Frage also folgendermassen formuliert werden: Gibt die Tuberkulinprüfung Anhaltspunkte für die Beurteilung der Lokalisation der Tuberkulose im Körper?

Wie bekannt wechseln die Formen, unter denen die Tuberkulose im Kindesalter auftritt. Figur 6 zeigt eine Frequenzkurve und die darüber befindliche Tabelle gibt die Anzahl der Fälle an. Diese ist so klein dass man wohl nicht sagen kann, dass der Verlauf der Frequenzkurven unbedingt sicher ist, besonders natürlich für die Hauttuberkulose. Sie zeigen jedoch — und das ist in diesem Zusammenhang das wichtigste — wie die verschiedenen Formen sich auf verschiedene Alter *in unserem Material* verteilen. Bei einem Studium der Kurven stellt sich heraus — ich habe bereits früher erwähnt dass es sich so verhalten könnte — dass prozentuell gerechnet die meisten Fälle von akuter Tuberkulose, Miliar- und Meningealtuberkulose, Hautaffektionen, Lungen- und Bauchtuberkulose,

Alter	Tbc. cutis. Zahl—%	Tbc. pulm. Zahl—%	Tbc. lgl. bronch. Zahl—%	Tbc. abdom. Zahl—%	Tbc. mening. Zahl—%
0—1	3 15	27 24,3	9 5,3	11 19,6	9 11,5
1—3	6 30	18 16,2	18 10,7	14 25,0	23 29,5
3—5	2 10	11 9,9	16 9,5	9 16,1	13 16,7
5—7	2 10	7 6,3	34 20,1	5 8,9	12 15,4
7—9	2 10	16 14,4	43 25,4	7 12,5	11 14,1
9—11	4 20	11 9,9	33 20,1	4 7,1	8 10,3
11—13	1 5	21 18,9	16 9,5	6 10,7	2 2,6
Summe	20	109	169	56	78



Kurve, Fig. 6.

während den ersten 3 Lebensjahren vorkommen. Dagegen dominiert im Alter von mehr als 5 Jahren die Bronchialdrüsentuberkulose höchst wesentlich. Am Ende des Kindesalters erfolgt ein bemerkenswerter Umschlag indem die Frequenzkurve für die Bronchialdrüsentuberkulose erheblich sinkt während die für die Lungentuberkulose stark ansteigt. In Analogie mit den Verhältnissen während dem 1.—3. Lebensjahr würde man erwarten, dass die Anzahl Fälle von Miliar- und Meningealtuberkulose mit diesem Steigen mitfolge. — Wie aus der Kurve hervorgeht kommen indessen die Maxima dieser Formen erst später als das der Lungentuberkulose. Und man

konnte vermuten dass es sich nun so verhält. Darüber zeigt diese Untersuchung nichts. Aber wir wissen, dass die Anzahl tuberkulöser Meningiten im Pubertätsalter zunimmt, ganz so wie man in Analogie mit unserer Kurve würde erwarten können.

Wollte man die mit dem Alter variierende Tuberkulinempfindlichkeit durch die Lokalisation der Tuberkulose und die Verteilung der verschiedenen Tuberkuloseformen während des Kindesalters erklären, müsste man also den Schlusssatz ziehen dass eine klinisch auf Lungen, Haut, Meningen und Bauch lokalisierte Tuberkulose höhere Empfindlichkeit gibt als vor allem die Bronchialdrüsentuberkulose. Eine nähere Untersuchung wie es sich hiermit verhält zeigt, dass das Problem nicht ganz so einfach ist. Kurve 7 zeigt die Tuberkulinempfindlichkeit für verschiedene Tuberkuloseformen während den ersten 3 Lebensjahren und im späteren Kindesalter. Es zeigt sich hierbei dass die Tuberkulinempfindlichkeit innerhalb aller Gruppen während den ersten 3 Lebensjahren entschieden grösser ist als später. Am stärksten ist die Empfindlichkeit bei Hauttuberkulose. Bei dieser — aber nur hier — reagieren alle Fälle unter 3 Jahren auf Pirquet, während von älteren nur 10 von 11 hierauf reagieren. Kommt man nun zur Lungentuberkulose so reagieren nur 80 % der Fälle unter 3 Jahren auf Pirquet oder Mantoux 0,01 mg während nicht einmal 70 % im späteren Alter auf dieselbe Dosis reagieren. Die Bronchialdrüsentuberkulose zeigt noch grössere Unterschiede. Aber hierbei darf man nicht vergessen dass einige der Fälle, die während den ersten 3 Jahren als Bronchialdrüsentuberkulose rubriziert worden sind, doch eigentlich unter die Lungentuberkulosen gehören, wenn auch trotz oft jahrelanger Beobachtung kein Prozess in den Lungen klinisch oder röntgenologisch hat konstatiert werden können. — Die Bauchtuberkulose zeigt gleiche Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Was hier besonders erwähnt zu werden verdient ist, dass man mit Pirquet bzw. Mantoux 0,01 mg nicht einmal in der halben Anzahl der Fälle bei Kindern von über 3 Jahren eine Reaktion erhält. Über die Aktivität des Prozesses kann kein Zweifel bestehen,

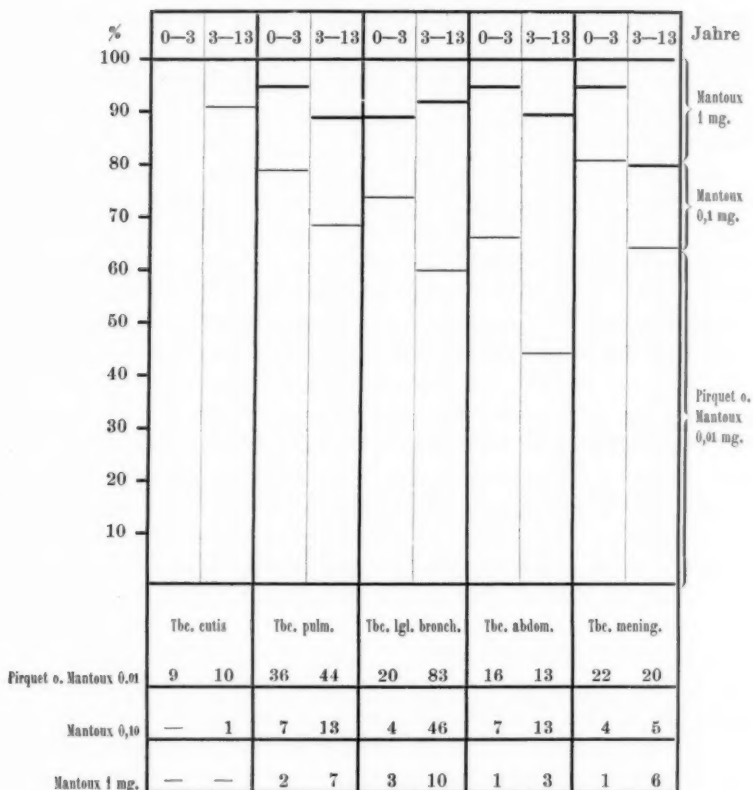


Fig. 7.

da diese Fälle sämtlich lange Zeit beobachtet und poliklinisch Jahre nachher verfolgt worden sind. — Was schliesslich die Miliartuberkulose und die tuberkulöse Meningitis betrifft so zeigt auch diese Gruppe einen deutlichen Altersunterschied in bezug auf die Tuberkulinempfindlichkeit. Hierbei dürfte die Differenz wohl unter keinen Verhältnissen auf Unterschiede im tuberkulösen Prozess zurückgeführt werden können.

Von rein praktischem Gesichtspunkte aus zeigt die Tabelle noch einige wichtige Dinge. Fast 20 % der tuberkulösen Me-

ningiten reagieren erst auf Mantoux 1 mg. Ungefähr 10 % der aktiven Lungentuberkulose und Bauchtuberkulose bei Kindern von über 3 Jahren reagieren erst auf 1 mg intrakutan. Und in sämtlichen Gruppen (ausser den Hauttuberkulosen) gibt es ausserdem Fälle, wo die Reaktion erst bei dieser Dosis positiv wird. Bei Verdacht auf Tuberkulose muss daher die Prüfung bis zu dieser Dosis fortgesetzt werden. Bei starkem Verdacht auf Tuberkulose kann man dann klinisch bis zu 3 mg fortsetzen, aber hiermit gewinnt man in der Regel sehr wenig. — *Nur wenn es sich um Hauttuberkulose handelt — und ich würde hier hinzufügen wollen Schleimhauttuberkulose — soll man Vorsicht walten lassen, da die Tuberkulinempfindlichkeit bei diesen Lokalisationen des tuberkulösen Prozesses in allen Altern oft sehr gross ist.* Vgl. diesbezüglich die Erfahrungen von KROGSGAARD und WALLGREN. Man darf unter keinen Umständen mit Mantoux 0,10 mg oder mehr beginnen. Schon Pirquet veranlasst nicht selten bedeutende Reaktionen mit Vesikelbildung.

Vergleich zwischen verschiedenen Tuberkulinen und verschiedenen Tuberkulinreaktionen.

Im Vorstehenden ist die Tuberkulinempfindlichkeit geprüft und unter der Voraussetzung beurteilt worden, dass positiver Pirquet nächst gleichwertig mit Mantoux 0,01 mg ist. Die Zahlen im Material von AF KLERCKER 1920 sprachen hierfür. Die vergleichenden Versuche wurden indessen des weiteren ein Jahr fortgesetzt und ausserdem sind ab und zu Patienten mit 3—4 Tagen Zwischenzeit auf beide Reaktionen geprüft worden. Dabei sind in der Tat unabsichtlich in ungefähr gleich vielen Fällen zuerst Pirquet wie Mantoux 0,01 mg gemacht worden. Eine Diskussion des schwierigen Problems der Sensibilisierung dürfte hier also überflüssig erscheinen. Eine eventuelle Sensibilisierung kann auf alle Fälle die untenstehenden Zahlen nicht beträchtlich beeinflussen.

Im ganzen sind 169 bei dieser Dosis tuberkulinpositive 0—3 Jährige geprüft worden, von denen 94 für Tuberkulose behandelt waren und 75 an anderen Krankheiten litten und

keine tuberkulösen Symptome darboten. Pirquet allein war in 34,3 % der Fälle positiv, Mantoux 0,01 mg allein in 15,4 % der Fälle; beide waren in 50,3 % positiv. Zwischen für Tbc. behandelten und den anderen lag mit Hinsicht auf die Tuberkulinreaktion kein sicherer Unterschied vor. Siehe Fig. 8 a.

Figur 8 a.

Vergleich zwischen Kutanreaktion und Mantoux 0,01 mg.

	Zahl der Verglichenen	Beide pos. Zahl—%	Nur Kutan, pos. Zahl—%	Nur Mantoux pos. Zahl—%
Tuberkuloskranke	94	50 53,2	32 34	12 12,8
Klinisch Tbc.-freie	75	35 46,7	26 34,7	14 18,6
Summe der Vergl.	169	85 50,3	58 34,3	26 15,4

Es zeigt sich also, dass Mantoux 0,01 mg deutlich weniger empfindlich ist als Pirquet; dass Mantoux 0,10 mg dagegen Pirquet überlegen ist geht aus Kurve 4 und 5 hervor, wo im Alter von 0—1 Jahr sämtliche mit Pirquet geprüft worden sind, bevor 0,10 mg intrakutan gegeben worden ist. *Andererseits können die Reaktionen nicht direkt miteinander verglichen werden.* Denn während Pirquet allerdings allein in 34,3 % der Fälle reagierte, blieb dieser doch in 15,4 % aus, wo Mantoux 0,01 mg allein reagierte. Von den 85 Fällen, wo der Pat. auf beide reagierte, reagierten nicht weniger als 32 (= 37,6 %) schon auf Mantoux 0,001 mg.

Der Vergleich wurde an beliebig gewähltem Material während der Zeit von ung. 2 Jahren ausgeführt.

In gleicher Weise wurde an allen unter ungefähr 1 Jahr alten, aufgenommenen Fällen die Empfindlichkeit auf Moros Tuberkulin verglichen mit Hoechst Alttuberkulin geprüft. Die Reaktionen wurden in diesen Fällen gleichzeitig gemacht und die Prüfung wurde in zweifelhaften Fällen intrakutan mit Hoechst fortgesetzt. Die Resultate in 124 geprüften, für Kutanreaktionen positiven 0—3 jährigen Fällen gehen aus Tabelle 8 b hervor. Es zeigte sich, dass 72,5 % der Fälle auf

beide Tuberkuline reagierten, während 7,3 % nur auf Hoechst und 20,2 % nur auf Moros reagierten.

Fig. 8 b.

Vergleich zwischen Hoechst- und Morotuberkulin.

	Zahl der Verglichenen	Beide pos. Zahl—%	Hoechst allein pos. Zahl—%	Moro allein pos. Zahl—%
Tuberkulosekranke	71	55 77,5	5 7	11 15,5
Klinisch Tbc.-freie	53	35 66,1	4 7,5	14 26,4
Summe der Vergl.	124	90 72,5	9 7,3	25 20,2

Man würde vielleicht die Überlegenheit des Morotuberkulins mit dem Umstand in Zusammenhang bringen wollen, dass dasselbe auch Bovintuberkulin ($\frac{1}{3}$) enthält. Schon früh ist der Gedanke aufgetaucht, dass gleichwie wir mit einer Infektion durch Bazillen von sowohl humanem wie bovinem Typus rechnen müssen, so sollten wir auch mit einer erhöhten Empfindlichkeit für humanes bzw. bovinen Tuberkulin in entsprechenden Fällen rechnen. Für Literatur siehe Handb. von Engel! Da die Rindertuberkulose in Südschweden eine ziemlich häufige Krankheit ist könnte es ja überdies sein spezielles Interesse für uns haben, wenn man wirklich so einfach wie mittels der Tuberkulinreaktion eine Vorstellung von der Anzahl Fälle mit boviner Tuberkulose infizierter erhalten könnte. — Tabelle 8 c zeigt das wenig ermunternde Resultat. In 71 % der Fälle fiel die Reaktion sowohl für humanes wie für bovinen

Fig. 8 c.

Vergleich zwischen humanes und bovinen Tuberkulin.

	Zahl der Verglichenen	Beide pos. Zahl—%	Nur human. Zahl—%	Nur bovin. Zahl—%
Tuberkulosekranke	38	29 76,3	7 18,4	2 5,3
Klinisch Tbc.-freie	24	15 62,5	8 33,3	1 4,2
Summe der Vergl.	62	44 71	15 24,2	3 4,8

Tuberkulin positiv aus, während das humane allein eine positive Reaktion in 24,2 % gab und das bovine allein in 4,8 %—3 Fälle. Die Zahlen sind fast identisch mit jenen die LIPPMANN (1921) für eine Untersuchung von 300 Kindern angibt. KLOSE fand dagegen 5 % allein auf Bovin reagierende in 120 Fällen und SYNWOLDT 35 %(!) unter 80 Kindern.

Sieht man nun nach wo diese drei Fälle, die nur auf bovines Tuberkulin reagierten, ihre Tuberkulose lokalisiert hatten, so finden wir in zwei Fällen eine typische Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose. Beide Fälle starben und bei der Obduktion wurden keine Zeichen für eine Affektion von Darm oder Mesenterialdrüsen gefunden, was bei einer Fütterungstuberkulose zu erwarten gewesen wäre. Der dritte Fall hatte die Tuberkulose auf die Lymphdrüsen am Hals und an der Lungenwurzel lokalisiert, während in der Anamnese oder bei der Untersuchung keine Symptome vom Bauch konstatiert werden konnten. Über diesen letzten Fall kann demnach nur soviel gesagt werden, dass nichts für eine Infektion mit der Nahrung gesprochen hat. — Dies schliesst natürlich doch keineswegs mit absoluten Sicherheit eine Infektion mit bovinen Bazillen aus (z. B. von einer anderen Person), spricht aber gar nicht dafür.

Tuberkulinnegative unter für Tbc. behandelten.

Unter Tuberkulinnegative werden im Anschluss an Vorstehendes Fälle verstanden, die auf 1 mg Mantoux nicht reagiert haben. Dass diese Dosis in gewissem Masse willkürlich gewählt ist soll nicht bestritten werden. Man kann sicherlich durch Fortsetzung der Prüfung mit noch höheren Dosen mehr positive erhalten. Aber die Erfahrung, die wir während der letzten Jahren gesammelt haben, bestätigt die Auffassung, dass diese Fälle, die erst durch Prüfung mit höheren Dosen zum reagieren zu bringen sind, nicht so zahlreich sind dass sie in Rechnung gestellt zu werden brauchen. Während 11 Jahre sind im ganzen 11 Fälle unter der Diagnose Tuberkulose behandelt worden ohne auf diese Dosis von 1 mg intrakutan zu

reagieren. Einer von diesen hat auf die Dosis 3 mg bei wiederholter Prüfung mit 1 Jahr Zwischenzeit reagiert (Fall 11 unten).

Es erweckt sicherlich Erstaunen dass unter 442 für Tuberkulose behandelte nur in 11 Fällen eine negative Reaktion gefunden worden ist. Man bekommt doch aus der Literatur die Auffassung dass besonders bei Miliar- und Meningealtuberkulose eine negative Reaktion gar nicht selten ist. Man muss indessen hierbei bedenken dass die Prüfung diesfalls meistens mit kutanen Reaktionen ausgeführt worden ist und dass andererseits Angaben, dass sogar 100 % von z. B. tuberkulösen Meningiten reagieren nicht fehlen. So gibt MARIA INER 1917 an, dass alle Fälle dieser Krankheit auf Mantoux reagieren, während HAPP und CASPARIS 1922 unter 183 Fällen derselben 87,5 % auf Mantoux reagierende, aber nur 51,3 % auf Pirquet reagierende fanden. Unter 60 Fällen habe ich 3 Fälle gefunden, die nicht auf Mantoux 1 mg reagierten (= 5 %). Hierbei muss indessen andererseits beachtet werden, dass unter an diesen Krankheiten verstorbenen ein Teil nicht die ganze Prüfung durchgemacht haben und daher hier nicht mitaufgenommen worden sind. Die Zahl ist demnach vielleicht zu niedrig.

Der Diskussion halber werden hier in grösster Kürze die Journale für die 11 Tuberkulosefälle mitgeteilt, die auf Mantoux 1 mg nicht reagiert haben.

1. 226/20. 3 Jahre alt. Hier behandelt 12. VI.—8. VII. 20.

Anamnese: Ein Onkel, bei dem d. Pat. gewohnt hat, starb an Lungentbc. vor einem halben Jahr. Pat. war Säugling bis zum 13. Monat, nahm gut zu und war bis März 1920 gesund. Bekam da Morbilli. Nach diesen schlechten Appetit, zunehmende Müdigkeit, grosse Drüsen am Hals. Seit einem Monat Husten und seit einer Woche eitrigen Fluss aus beiden Ohren.

Status: Äusserst herabgekommen, blass und mager. Gewicht 10,2 kg. Übelriechender Fluss aus den Ohren. Auf beiden Seiten des Halses krachmandelgrosse, leicht bewegliche, unempfindliche Drüsen. *Lungen:* Die r. Lunge schleppt beim Atmen nach. Starke Dämpfung von der rechten Spitze nicht ganz bis zum Angulus. Hier Bronchialatmung und ziemlich reichliche grosse und mittelgrosse harte Rasselgeräusche. Linke Lunge ohne sichere Anm.

Hinsichtlich Herz und Bauch nichts abnormes. Temperatur etwa 40 Grade. Im Harn nichts pathologisches. Mantoux bis zu 1 mg negativ.

Rtg. am 14. VI. Beide Lungen ganz von grösseren und kleineren dicht zusammengeballten Tbc.-Herdn durchsetzt. Kavernen in der rechten Spitze. Interlobares Exsudat mit umgebendem, kompakterem Infiltrat an der Grenze zwischen den oberen und mittleren Loben.

2. 231/20. 4 1/2 Jahre alt. Hier behandelt 17. VI.—2. VII.

Anamnese: In der Verwandtschaft oder Umgebung keine Tbc. bekannt. Im grossen bis vor einer Woche gesund. Da Erbrechen und Appetitlosigkeit. Magerte erheblich. Kein Husten. Am Tage vor der Aufnahme in die Klinik ein Krampfanfall. Hat seither apathisch dagelegen.

Status: Sehr blass und mager. Liegt apathisch mit starrem Blick und schreit bei der geringsten Berührung. Objektiv nichts pathologisches in bezug auf Lungen, Herz und Bauch. Dagegen deutliche Meningitiszeichen.

Röntgen 23. VI.: Vergrösserte Hilusschatten mit *einer grossen Drüse auf der rechten Seite*. Auf beiden Lungenfeldern eine reichliche kleinfleckige Zeichnung, am stärksten in I 1 und I 2 auf der rechten Seite. Diese Fleckigkeit ähnelt allerdings nicht einer Miliartuberkulose, ist aber doch wohl ein Ausdruck für tuberkulöse Prozesse in den Lungen.

Die Obduktion: Tuberkulöse Meningitis und ein frischer tuberkulöser Prozess im *linken* unteren Lungenlobus mit käsig umgewandelten Drüsen.

3. 17/21. 12 Jahre alt. Hier behandelt 17. XI. 20—24. II. 21.

Anamnese: In der Verwandtschaft und Umgebung keine Tbc. bekannt. Im Alter von 3 Jahren hatte Pat. Scarlatina und Pertussis und soll im Anschluss hieran vom Arzt konstatierten »Schleim auf den Lungen« gehabt haben. War jedoch in der Hauptsache bis vor 6 Wochen gesund. Wurde da müde und verlor den Appetit. Allmählich kamen Husten und Blässe hinzu. Die Temperatur betrug bei einer Gelegenheit 38—39 Grade. Magerte erheblich.

Status: Sehr blass und mager. Wiegt 24,2 kg. Hat starke Dyspnoe. Die Lungen zeigen bei der Untersuchung starke Dämpfung auf beiden Seiten mit Massen von klingenden Rassengeräuschen und Bronchialatmung. Die Veränderungen sind auf der linken Seite am stärksten ausgeprägt. Bei der Untersuchung

von Schlund, Herz und Bauch ist nichts pathologisches zu finden. Desgleichen bei der Untersuchung des Harns.

Rtg. 23. XI.: Dissiminierte Tuberkulose in den oberen und mittleren Teilen von beiden Lungen. In den Spitzen ältere Veränderungen. Kompakte Drüsenschatten in beiden Hilusregionen.

Die Obduktion: Tbc. chron. et recens pulm. amb. + Ulcera tbc. intestini.

4. 38/22. 9 Jahre alt. Behandelt 10. I.—23. I. 22.

Anamnese: Keine Tbc. in der Verwandtschaft oder Umgebung. Ist selbst früher immer gesund gewesen und hat gute Körperfülle gehabt. Im Oktober 21 begann Pat. Bauchschmerzen zu bekommen, magerte gleichzeitig und wurde blass. Vor einem Monat zunehmender Husten. Wurde zunehmend matter und müder. Die letzten Tage Kopfschmerzen.

Status: Unruhig und apathisch. Liegt und jammert. Fieber bis 39°. Liegt mit heraufgezogenen Knien. Blass. Mässiger Dermographismus. Starke Nackensteife. Kernig stark positiv, keine Paresen. Reflexe o. B. Innere Organe, auch Lungen o. B. — Lumbalpunktion: Druck 210 mm, Nonne neg., 206 Zellen, davon 60 % Lymphozyten per cmm. Spontankoagulum. Unter zunehmender Somnolenz stirbt Pat. am 23. I.

5. 251/22. 1 $\frac{4}{12}$ Jahre alt. Hier behandelt 17. VIII. — 31. VIII.

Anamnese: Keine Tbc. in Verwandtschaft oder Umgebung. Säugte 5 Monate, bekam dann Milchmischungen und gemischte Kost. War gesund bis vor 3 Wochen, da sie plötzlich Krampfschüben im ganzen Körper bekam und bewusstlos wurde. Dies wiederholte sich fünfmal am selben Tag. Gleichzeitig lockere Stuhlgänge, bis zu 5 am Tage und Erbrechen, sobald sie zu essen oder trinken versuchte. Magerte stark. Temperatur anfangs 38—39 Grade.

Status: Stark abgemagert mit leidendem Gesichtsausdruck. Keine Zeichen für Rhachitis oder Meningitis. Schlaffer Körper, ausgesprochene Hypotonie. Lungen: Zerstreute Rhonchi auf beiden Seiten, im übrigen nichts abnormes. Schlund stark gerötet. Herz o. B. Bauch stark aufgetrieben, gespannt. Kein Wellenschlag, keine Resistenzen. Keine Druckempfindlichkeit. Die Temperatur während des hiesigen Aufenthaltes etwa 38—39°. Am 25. VIII. wird eine Probelaparotomie gemacht, wobei sich herausstellt, dass die Gedärme ohne freie Bauchhöhle zwischen ihnen verwachsen sind. Ein exstirpiertes Stück des Omentums führt bei der Untersuchung zur Diagnose Tbc.

6. 79/26. 3 Jahre alt. Hier behandelt 26. IV.—4. V. 26.

Anamnese: Es fiel ihm seit $1\frac{1}{2}$ Monaten schwer das linke Bein zu bewegen. Beim Versuch sich auf dasselbe zu stützen hat er über Schmerzen geklagt. Hinkt. — In der Verwandtschaft oder Umgebung keine Tbc. bekannt. Die objektive Untersuchung ergibt auch nichts objektives. Röntgen gleichfalls negativ. — Reagiert nicht auf 2 mg Mantoux. Wird an die orthopedische Abteilung zwecks weiterer Beobachtung unter der Diagnose Tbc. femoris? abgegeben. Sein Journal 175/26 zeigt den gleichen negativen Status, und der Patient wird nach einigen Wochen entlassen. Bei der Nachuntersuchung einen Monat später ist der Pat. vollkommen symptomfrei und verbleibt dies im weiteren.

7. 112/26. $2\frac{1}{2}$ Monate alt.

Anamnese: Eine Mutterschwester wurde vor 6 Jahren im Sanatorium behandelt. Die eigenen Kinder der Mutterschwester gesund. Pat. hat zwei Geschwister gehabt, beide sind gestorben, das eine im Alter von 16 Tagen an unbekannter Krankheit, das andere im Alter von 3 Jahren an Tuberkulose. Pat. selbst ist rechtzeitig geboren mit einem Gewicht von 3300 g. Wird gestillt.

Seit drei Wochen hat Pat. Husten gehabt, der in Anfällen auftritt, am schlimmsten während den Nächten. Pat. wird während den Hustenanfällen im Gesicht blaurot. Dieser Husten hat trotz Medizin unverändert angehalten. Im letzten Monat Abmagerung, Erbrechen, lockerer Stuhlgang. Kein Fieber.

Status: Wiegt 3430 g. In Ruhe keine Cyanose oder Dyspnoe, aber bei der Untersuchung tritt solche auf, namentlich im Anschluss an die Hustenanfälle. Die Lungen zeigen eine deutliche Dämpfung, besonders auf der linken Seite vorne. Dort und in der linken Axille zahlreiche subkrepitierende Rasselgeräusche. Atmungslaut ohne Anm.-Herz, Bauch und Schlund o. Anm. Der Turgor ist ziemlich herabgesetzt, der Tonus normal. Die Farbe ist ziemlich gut. Rtg.: Vergrösserte Breite des Hilus, vergrösserte und verdichtete Drüsen, besonders auf der rechten Seite. Gleich oberhalb des Hilus sieht man auf der linken Seite im Lungenfeld ein gut 2-Kronengrosses etwas verdichtetes Gebiet, dessen Dichte nach oben an Intensität abnimmt. Die Verdichtung dürfte auf einer Atelektasse beruhen. Im rechten Lungenfeld in der Höhe mit I 5 ein schmaler Interlobarstreifen. Im übrigen nichts sicheres. Obduktion verweigert.

8. 151/27. $5\frac{1}{2}$ Jahre alt. Hier behandelt 31. III.—11. IV. 27.

Anamnese: Die Mutter hat Drüsen am Hals, die seit langem röntgenbehandelt worden sind. Pat. wog bei der Geburt ung.

2 kg, säugte bis zum Alter von 1 Jahr und entwickelte sich normal. Hatte 1925 Morbilli. — Dann gesund bis vor 8 Tagen. Nun stellten sich Kopfschmerzen, Erbrechen und eine Temperatur von 38 Grad ein. Die letzten 4 Tage stumpfer, spricht nicht, fasst aber auf und kann Fragen beantworten.

Status: Pat. liegt apathisch in Jagdhundstellung. Deutlicher Dermographismus. Ptosis am rechten Auge. Die Pupillen ungleich gross. Die rechte stark dilatiert, reagiert nicht auf Licht, die linke mittelgross, reagiert auf Licht. Babinski des linken Fusses unsicher, des rechten Fusses positiv. Deutliche Nackensteife, Lasègue pos., Brudzinski neg. Die Lumbalpunktion ergibt einen Druck von über 400 mm, 169 Zellen, davon 94 % Lymphozyten per cmm, Spindelgewebskoagulum.

Die Obduktion am 16. IV. bestätigt die Diagnose: Tbc. meningitis + Tbc. lymphogl. mesent.

9. 293/28. 10 Monate alt. Behandelt 1. VI.—7. XI. 28.

Anamnese: Keine sichere Tbc.exposition in der Familie oder Umgebung. Eines der Geschwister hat Skrofulose. Selbst Zwilling Nr. 2, geboren einen Monat zu früh, mit einem Gewicht von 2500 g. Säugte schlecht und war asphyktisch. — Bekam die ersten 2 Wochen die Brust, dann $\frac{3}{5}$ Milch und nach dem Alter von 7 Monaten Buttermehlsuppe.

Hat nie gelernt den Kopf vom Polster zu erheben, noch weniger zu sitzen. Keine Zähne. Immer schwach und wimmernd. Seit 2 Wochen Erbrechen, die an Frequenz zugenommen haben. Schlechter Appetit. Temperatur bei einigen Gelegenheiten bis zu 40 Grade. Apathisch.

Status: Blasses Kind mit vollem aber schlaffem Körper. Gewicht 6450 g. Die Temperatur ist anfangs unregelmässig, wird aber dann normal. Turgor normal, Tonus bedeutend herabgesetzt. Es sind starke rhachitische Veränderungen vorhanden. Balanziert gut mit dem Kopf, sitzt aber nicht. Greift nach Gegenständen, lallt.

Bei der Untersuchung von Lungen, Herz, Bauch und Schlund nichts Pathologisches. Die Blutuntersuchung zeigt eine mässige Anämie.

Während des Krankenhausaufenthaltes heilt die Rhachitis, die Erbrechen hören auf, es geht dem Pat. gut. Das Gewicht nimmt bis zu 9440 g zu, d. h. ungefähr 3 kg in 5 Monaten.

Röntgen zeigt am 26. VII.: Das Lungenfeld ist zu grossem Teil von den infolge der Rhachitis stark keulenförmig angeschwollenen Rippenenden eingenommen. Die Hilusschatten erscheinen

gross und fleckig. Diaphragma und Sinus frei. Der Brustkasten stark abgeplattet.

15. X. Der rechte Hilusschatten erscheint etwas gross. Sicher abgrenzbare Drüsenschatten sind in demselben nicht sichtbar. Lungenfeld, Diaphragma und Sinus ohne Anm.

7. XI. gleiches Lungenbild wie früher.

10. 356/28. 13 Monate. Hier behandelt 16. VII.—1. IX. 28.

Anamnese: In Verwandtschaft oder Umgebung keine Tbc. bekannt. Ist das vierte Kind. Geburtsgewicht 2880 g. Säugte bis zum Alter von 10 Monaten. Im Mai 1928, also vor zwei Monaten, Morbilli. Lag damals 14 Tage. War dann wieder gesund und hatte guten Appetit. Aber seither ab und zu während den Nächten unruhig. Besonders die letzte Nacht sehr schreiig, weshalb Aufnahme in die Klinik gesucht wird.

Status: Ein kleines Kind mit ziemlich guter Körperfülle. Gewicht 7870 g. Im übrigen keine objektiven Krankheitszeichen ausser einer gelinden Otitis. cat. bil. Die Temperatur, die an den ersten vier Tagen 38 Grade betrug, sinkt und ist dann normal.

Röntgen am 26. VII.: Im linken Hilusschatten ein kaum zehnpfenniggrosses gerundetes, dichteres Gebiet. Der rechte Hilusschatten erscheint etwas gross, aber es sind hier keine abgrenzbaren Drüsenschatten wahrzunehmen. Das Lungenfeld, das Diaphragma und der Sinus ohne sichere Anm.

Diagnose: Hilusdrüsentbc.

11. 444/30. 6^{10/12} Jahre alt. Hier behandelt 7. X.—30. X.

Anamnese: In der Verwandtschaft und Umgebung keine Tbc. bekannt. Normale Entwicklung. Pat. ist immer schwächlich gewesen. Hatte 1925 Lungenkatarrh und hat seither beständig etwas gehustet. Wurde hier 21. VIII.—21. XII. 1929 (Journal 358) unter der Diagnose Bronchitis subchron. + Erythema infectiosum behandelt. Reagierte da erst auf Mantoux 3 mg. Röntgen zeigte damals perihiläre Verdichtungen und eine auffallend starke Lungenzeichnung. Die Pat. war im grossen afebril während des ganzen Krankenhausaufenthaltes und nahm 3,1 kg zu.

Sie war dann gesund bis Jan. 1930. Bekam dann abermals ihren Lungenkatarrh mit Husten und anfangs hoher Temperatur. War nach 3 Wochen Bettlage gesund. Hatte dann keinen Husten bis September, wo auch Schmerzen im Rücken hinzukamen. Temp. damals 38—39 Grade.

Status: Gewicht 18,9 kg. Schwach gebaut, sieht aber im übrigen gesund aus. Hustet unbedeutend. Die Lungen zeigen

auf der rechten Seite eine Dämpfung von der Spina herab zur Basis, wo pleurale und ausgebreitete bronchitische Laute zu hören sind. Atmungslaut unrein. Im übrigen ist bei der objektiven Untersuchung nichts zu konstatieren. Reagiert auch nun erst auf 3 mg Mantoux. Röntgen zeigt ein in der Hauptsache unverändertes Bild mit den perihilären Veränderungen jetzt weniger hervortretend.

Studiert man diese Fälle, so können sie in verschiedene Gruppen aufgeteilt werden. Zur ersten Gruppe gehören Fälle, wo ein tuberkulöser Prozess wenigstens sehr zweifelhaft erscheint. Hierher gehört vor allem Fall 6. — Der weitere Krankheitsverlauf dürfte hier fast mit Sicherheit den Verdacht auf Tbc. ausschliessen, umsomehr als dieser niemals auf sichere objektive Zeichen gegründet gewesen ist. Diesem Fall nahe stehen die Fälle 9 und 10. Im ersteren Falle wurde die Diagnose nur auf Grund des Röntgenbefundes mit grossen und fleckigen Hilusschatten gestellt. Für jeden der weiss, wie schwierig es sein kann, die Hilusschatten auf einer Röntgenplatte zu beurteilen, die von einem 10 Monate alten Pat. in liegender Stellung aufgenommen worden ist, dürfte hier die Diagnose unsicher erscheinen. Und dies in umso höheren Grad, als die starken rhachitischen Veränderungen die Beurteilung des weiteren erschweren und in der Entwicklung des Patienten während des 5-monatlichen Krankenhausaufenthaltes nichts für einen akuten oder aktiven Lungenprozess spricht. — Auch Fall 10 ist nicht sichergestellt. Aber hier kommen die vorhergehenden Masern hinzu, die ja eventuell die Tuberkulinreaktion herabsetzen können. Doch sprechen die Untersuchungen von RÜSCHER und LEVESQUE gleichwie die eigene Erfahrung dagegen, dass eine solche Herabsetzung durch diese Krankheit sich noch Monate nachher geltend machen können sollte. Auf alle Fälle spricht indessen weder Anamnese, Status oder die Beobachtung im Krankenhaus für eine aktive Lungentuberkulose im Falle 10.

Fall 11 nimmt in gewissem Masse eine Sonderstellung ein. Die Krankheit des Mädchens kann zweifellos als von Tuberkulose abhängig erklärt werden. Aber bewiesen ist die Ätio-

logie keineswegs. Die Röntgenveränderungen dürften ebenso gut als eine Folge der rezidivierenden Bronchitiden aufgefasst werden können. Und die relativ kurzen Perioden könnten auch in gleiche Richtung zeigen. Indessen reagiert der Patient hier auf 3 mg intrakutan bei wiederholten Prüfungen mit 1 Jahr Zwischenzeit. Und ich bin daher der Ansicht, dass die Tuberkuloseinfektion gesichert ist, auch wenn ihre Rolle als Ursache für die Symptome zweifelhafter erscheint. Pat. bildet ein schönes Beispiel dafür, dass man bei einer Prüfung wirklich erst mit Dosen grösser als 1 mg typische Reaktionen erhalten kann. Die Empfindlichkeit für Tuberkulin liegt während wenigstens eines Jahres gleich niedrig, was am leichtesten so zu erklären sein dürfte, dass der Patient zu jener Gruppe von schlechten Antikörperbildern gehört, für die wir gut bekannte Gegenstücke in der Tierwelt haben, die vor allem von der Serumzubereitung bekannt sind.

Auch Fall 7 nimmt eine Sonderstellung ein. Seine Anamnese, Status und Röntgenbefund dürften die Diagnose Tuberkulose ziemlich sichern, bewiesen ist sie aber nicht.

Es bleiben nun 6 Fälle von ziemlich sicherer Tuberkulose übrig, die auf Mantoux 1 mg nicht reagiert haben. In einigen Fällen war das Allgemeinbefinden ein elendes und man kann sich leicht vorstellen, dass dieses Verhalten durch Anergie verursacht worden ist. So in den Fällen 2, 3 und 5.

Von 442 Fällen von Tuberkulose verblieben demnach nur 6 oder 8, die auf Mantoux 1 mg nicht reagierten, was ungefähr 1,3 oder 1,8 % entspricht.

Ergebnisse: 1. Bei Tuberkulinprüfung zur Feststellung einer Tuberkuloseinfektion kann Pirquets Reaktion unter keinen Umständen als hinlänglich erachtet werden. Ein negativer Pirquet schliesst nicht einmal eine aktive Tuberkulose aus, auch wenn auf den Allgemeinzustand des Patienten Rücksicht genommen wird. Die intrakutane Reaktion ist bereits in einer Dosis von 0,1 mg deutlich überlegen. Bei einer Dosis von 1 mg reagieren mehr als 98 % sämtlicher Fälle. In höheren Dosen wird die Beurteilung häufig durch aspezifische Reaktionen erschwert.

2. Bei jeder Tuberkulinprüfung ist zu beachten dass eine nicht geringe Anzahl von Spätreaktionen vorkommen. Es ist daher nicht zu empfehlen die Reaktion nach 24 Stunden zu beurteilen. Auch bei einer Beurteilung nach 48 Stunden reagiert eine nicht unbedeutende Anzahl positiver Fälle nicht klar für Tuberkulose (ca. 6 %).

3. Es ist im allgemeinen nicht statthaft die Sicherheit von Tuberkulinreaktionen allein auf klinischen Gründen zu beurteilen (Bazillenfunde ausgenommen), wie deutlich diese auch sein mögen.

4. Die Tuberkuloseinfektion ist in unserem Material aus dem Kindesalter nicht verschwunden sondern trifft fortwährend mehr als die Hälfte aller Kinder unter 12 Jahre. Im Alter von 3 Jahren sind 18,1 %, im Alter von 7 Jahren 34 % und mit 13 Jahren 64 % der klinisch nicht Tuberkuloseverdächtigen bereits angesteckt.

5. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist — unabhängig von der Lokalisation und dem Aktivitätsgrad der Krankheit — während den ersten Lebensjahren höher als später. Diese Erscheinung dürfte zu einer Erklärung der scheinbar widersprechenden Resultate verschiedener Untersucher beitragen können.

6. Die Tuberkulinempfindlichkeit wechselt indessen auch mit der Lokalisation der Krankheit. Sie ist besonders hoch bei Hautaffektionen und Schleimhautaffektionen, am wenigsten ausgeprägt dagegen bei der Lokalisation der Krankheit im Bauch. So reagieren unter für Bauchtuberkulose behandelte Kinder nicht die Hälfte auf Pirquet oder Mantoux 0,01 mg.

7. Auch wenn Mantoux 0,1 mg mehr positive Reaktionen gibt als Pirquet, so kommen doch Fälle vor, wo Pirquet allein reagiert. Die verschiedenen Reaktionen sind also nicht vollkommen gleichwertig. Aber bei Mantoux 1 mg reagieren praktisch genommen alle Angesteckten. Die Ausnahmen — negative Reaktion bei sicherer Ansteckung — kommen in viel geringerer Anzahl vor als in der Literatur gewöhnlich angegeben wird. Sie können im allgemeinen ohne Schwierigkeit als Folge eines sehr stark herabgesetzten Reaktionsvermögens

des Organismus erklärt werden. In diesen Fällen ist die Diagnose gewöhnlich auch ohne Tuberkulinreaktion klar.

8. In gleicher Weise wie oben für die verschiedenen Reaktionen angegeben gilt für verschiedene Tuberkuline, dass sie in gewissen Fällen nicht gleichwertig sind. Es kann vorkommen, dass Individuen konstant nur auf eines von ihnen reagieren.

9. Auf diesem Grunde klinisch zwischen Infektion mit humanen und bovinen Tuberkelbakterien zu unterscheiden scheint nicht möglich zu sein.

10. Die Bedeutung der interkurrenten Krankheiten für eine Herabsetzung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit erscheint in hohem Grade übertrieben. Ein stark verschlechterter Allgemeinzustand scheint eine weitaus grössere Rolle als anergisierende Faktor zu spielen. Nur nach Morbilli hat der Verfasser deutlich die herabgesetzte Empfindlichkeit für Tuberkulin beobachtet, wobei indessen die Frage offen gelassen werden muss, in welchem Masse hier der aufflammende tuberkulöse Prozess selbst miteinspielt.

Literaturverzeichnis.

1. BESSAU: Tuberkulinüberempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. *Jahrb. f. Kinderhk.* 1915, Bd. 81.
2. BESSAU-SCHWENKE: Über den diagnostischen und prognostischen Wert der Wiederholung lokaler Tuberkulinreaktionen etc. *Jahrb. f. Kinderhk.* 1914, Bd. 79.
3. BRINCHMANN, A.: Pirquetundersökelse med forskellig tuberkuliner. *Norsk Magazin f. Lægevid.* 1928, 36.
4. —: Étude comparée sur la réaction de Mantoux et les réactions de Moro et de von Pirquet. *Acta ped.* 1927, 191.
5. DEBRÉ, R.: *Bull. Soc. Péd. Paris* 1930, T. 28, 232.
6. ELLERMANN u. PETERSEN: Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung des Tuberkulintiters. *Brauers Beiträge* 1910, Bd. 16.
7. ELLERMANN u. ERLANDSEN: Über Sensibilisierung bei der kutanen Tuberkulinreaktion. *Brauers Beiträge* 1909, Bd. 14.

8. ENGEL: Handbuch der Kindertuberkulose Bd. II, 1931. Hier vollständige Literaturangaben.
9. HEIMBECK, J.: Tuberkulosens utbredelse. Norsk Mag. f. Lægevid. 1028, Bd. 89, 479.
10. HERTZ, POVL.: Tuberkulinundersøgelser hos børn. Ugeskr. f. Læger 1922, 837.
11. AF KLERCKER, KJ.-O.: Den lokale tuberkulinreaktionens betydelse för diagnosen av tuberkulos i barnåldern. Svensk läkaretidning 1920, 529.
12. KROGSGAARD, H. R.: Études sur la réaction Mantoux comparée avec les réactions Moro et v. Pirquet. Acta ped. 1926, Bd. 5, 103.
13. DERSELBE: Les réactions Pirquet, Moro et Mantoux. Acta ped. 1927, Bd. 6, 201.
14. LEVESQUE, J.: Étude clinique de la tuberculose infantile. Paris 1930.
15. LINDBERG, G.: Iakttagelser över tuberkulinsensibiliseringen vid v. Pirquets reaktion och dess diagnostiska betydelse. Hygiea 1916, Bd. 78, 1563.
16. LIPPMANN, A.: Zur Technik der kutanen Tuberkulinreaktion (Perlsucht- und Moros diagnostisches Tuberkulin). D. med. Wschr. 1921, 1390.
17. MORO: Über ein diagnostisches Tuberkulin. Münchn. med. Wschr. 1920, 1253.
18. MUCH, H.: Immunität in Handbuch der Tuberkulose von Brauer, Schröder, Blumenfeld. Leipzig 1914.
19. PETRUSCHKY: Die spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Ergebn. inn. Med. u. Khk. 1912, Bd. 9.
20. PRINGSHEIM: Über den diagnostischen und prognostischen Wert der Wiederholung lokaler Tuberkulinreaktionen beim Erwachsenen. Münchn. med. Wschr. 1911.
21. RITTER, J.: Die klinische Bedeutung der Tuberkulinreaktion in Brauers Handb. 1914.
22. RITTER und FEHLING: Berl. klin. Wschr. 1910.
23. RÜSCHER, E.: Diagnostische kutane und subkutane Tuberkulinreaktion bei sog. chirurgischer Tuberkulose. D. med. Wschr. 1921, 529.
24. RÖMER: Tuberkulosis Bd. IV. 1910.
25. SCHUSTER, D.: Versuche mit Tuberkulinen verschiedener Typus. D. med. Wschr. 1920, 1102.
26. SALTER, H.: Die Bedeutung des Tuberkulins für die Therapie und Diagnose der Tuberkulose. Münchn. med. Wschr. 1927, 625.
27. SONS u. v. MIKULICZ-RADECKI: Über die Spezifität der Tuberkulinreaktion. D. med. Wschr. 1921, 735.
28. STRÖM, A.: Tuberkulinundersøgelser. Norsk Mag. f. Lægevid. 1928, Bd. 89, 1263.
29. SYNVOLDT, I.: Zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung der kutanen Perlsuchttuberkulinreaktion. D. med. Wschr. 1920, 455.

30. TAILLENS: Sur la cutiréaction à la tuberculine. Bull. Soc. Ped. Paris 1930, T. 28, 226.
31. WALLGREN, A.: Om Pirquetprovets pålitlighet. Norsk mag. Lægevid. 1930, 1043.
32. WEILL-HALLÉ: Bull. Soc. Péd., Paris 1930, 231.
33. NEHRING, E.: Erlaubt die Anwendung von humanem und bovinem Tuberkulin einen Schluss auf die Art der Tuberkuloseinfektion? Ztschr. f. Tuberkulose 1923, Bd. 38, 182. — Hier Literatur zu dieser Frage!

Contribution à l'étude de la dysostose cléido-crânienne.

Par

TELEMAK FREDBÄRJ & EINAR FAGERSTRÖM.

Historique. Il y a déjà bien longtemps, — citons MARTIN, en 1765, MORAND, en 1766 —, on rencontrait dans la littérature médicale des descriptions plus ou moins claires de l'affection ici en cause, mais généralement ces descriptions étaient incomplètes: ou bien elles ne s'attachaient qu'à une partie du syndrome, l'aplasie claviculaire, ou bien elles mentionnaient aussi les anomalies crâniennes, mais sans donner une égale attention à tous les détails du syndrome. SCHEUTHAUER (1871) est le premier qui ait relevé & discuté les rapports existant entre les anomalies de la clavicule & celles du crâne, mais la nature familiale ou héréditaire de la maladie se déroba néanmoins à son attention. C'est seulement en 1898 que MARIE & SAINTON ont pu fournir une description détaillée de cet état morbide. Sous le nom de «Dysostose cléido-crânienne héréditaire» ils relatent 4 cas (père & fils, mère & fille) offrant un complexe symptomatique typique; ils sont donc les premiers qui aient inclus les traits les plus caractéristiques de la maladie dans une appellation précise. La même année, paraît la première publication scandinave relative au sujet: HULTKRANTZ donne une courte description de 5 cas personnels s'accompagnant d'anomalies crâniennes & claviculaires typiques: 4 de ces cas s'étaient produits dans la même famille. COUVELAIRE, VILLABET & FRANCOZ, — élèves de MARIE & SAINTON —, poursuivent & approfondissent l'étude de la maladie, en même temps qu'ils analysent son étiologie & sa pathogénie; en 1905, V. & F. pouvaient rassembler 28 cas

empruntés à la littérature médicale & auxquels ils ajoutaient 4 cas personnels (une mère & ses trois enfants). En 1906, KLAR propose un nouveau nom pour la maladie, celui d'«ostéodysplasie», mais cette appellation ne s'est point répandue. En 1908, paraît la monographie de HULTKRANTZ, étude critique & minutieuse qui contient la relation détaillée de 9 cas personnels typiques; l'auteur expose en outre les résultats de ses recherches sur 6 crânes dysostotiques provenant de différents musées anatomiques, puis il analyse brièvement les 53 observations, jusque là connues, de la maladie. En se fondant sur ces documents (68 cas), de valeur pourtant assez inégale, il donne une description approfondie de l'affection, il étudie les différentes altérations dysostotiques & leurs relations mutuelles, en même temps qu'il discute la nature & l'étiologie de l'affection. Dans la suite, les communications relatives à la maladie se multiplient dans la littérature médicale, — un cas ou quelques cas par an —, & témoignent que l'attention se fixe de plus en plus sur elle. En 1918, LA CHAPELLE en recueillait 89 cas &, en 1929, FITCHET dressait une nouvelle liste avec un total dépassant largement la centaine.

Description de la maladie. Comme son nom l'indique, la dysostose cléido-crânienne est une affection du système osseux qui intéresse principalement le crâne & les clavicules; d'une manière générale on peut l'attribuer à un retard ou un arrêt du développement normal de ces os. Il s'y ajoute d'autres malformations; mais leurs relations avec la dysostose ne sont pas toujours apparentes.

Les déformations dysostotiques du *crâne* portent aussi bien sur les os de la voûte que ceux de la base du crâne & de la face. Les os plats de la boîte crânienne sont incomplètement ossifiés; les fontanelles & les sutures demeurent longtemps ouvertes & ne se ferment généralement que très tard. Dans plusieurs cas elles ne se ferment pas du tout &, pendant la vie entière, il persiste des vides, notamment dans les sutures frontale & sagittale. Au niveau des sutures on trouve parfois de nombreux os accessoires (Schaltknochen, os

wormiens, wormian bones) qui contribuent à les oblitérer; de même, dans l'occipital & les pariétaux on peut rencontrer de nombreux îlots osseux qui ont persisté, en sorte que le crâne prend l'aspect d'une mosaïque ou, en radiographie, d'un filet à mailles. Les os de la voûte du crâne sont minces.

Le développement des os du crâne a subi un arrêt; c'est surtout leur partie médiane qui est considérablement amoindrie &, par suite de l'ossification incomplète des soudures cartilagineuses de la base, la région moyenne de la base du crâne finit par être refoulée vers la cavité crânienne avec, pour conséquence, une angulation plus ou moins forte (cyphose) de la gouttière basilaire de l'occipital (clivus); le trou occipital en arrive ainsi à regarder en avant & en bas. Pour la même raison le trou déchiré postérieur (foramen jugulare) devient souvent plus étroit qu'à l'état normal. — Dans tous les cas décrits de dysostose cléido-crânienne la selle turcique était normale.

Le développement du squelette facial est, lui aussi, enrayé. Tout les os de la face présentent une réduction plus ou moins importante de leurs dimensions; il s'ensuit que la face, surtout en comparaison de la largeur & de la forte saillie du front, paraît petite & ratatinée. Les bosses frontales, de même que les bosses pariétales sont fortement proéminentes & séparées les unes des autres par un sillon plus ou moins profond; par contre, les régions temporales sont déprimées. Les os nasaux & les os unguis sont insuffisamment développés ou même font complètement défaut; la racine du nez est en pareil cas large & plate. L'os malaire est d'habitude plus petit qu'à l'état normal. Le maxillaire supérieur & les processus alvéolaires sont insuffisamment développés; le maxillaire inférieur fait saillie en avant (prognathisme). La petitesse du maxillaire supérieur fait que la cavité buccale est souvent resserrée, que la voûte palatine est élevée (palais ogival) & que, dans plusieurs cas, on a observé un rétrécissement du pharynx. Les os du crâne sont insuffisamment pneumatisés, les sinus maxillaires & frontaux, ainsi que les cellules mastoïdiennes sont de faibles dimensions. Le développement des dents est troublé: issue tardive, rétention complète, anomalies de forme & de

dimension, implantation vicieuse, insuffisance de l'émail de revêtement, dents surnuméraires, telles sont les constatations habituelles.

Un trait caractéristique du crâne dysostotique est le développement exagéré des diamètres transversaux du crâne, ainsi que la prépondérance du squelette encéphalique sur le squelette facial. Le crâne est nettement brachy- & platycéphale; son aspect fait songer à l'hydrocéphalie.

Les altérations de la clavicule, — altérations qui existent souvent des deux côtés, mais qui peuvent être unilatérales —, consistent en une aplasie plus ou moins prononcée, en sorte que ou bien l'os manque totalement, ou bien il n'en existe que les extrémités sternales ou acromiales; parfois encore les portions moyennes font défaut & les deux extrémités restantes sont unies par un ligament fibreux ou par une sorte de pseudarthrose. Ces défauts de la continuité claviculaire donnent, en certains cas, une mobilité anormale à toute la ceinture scapulaire: les épaules peuvent arriver ainsi à se toucher sur la ligne médiane ou se relever jusqu'aux oreilles.

Les altérations dysostotiques du crâne, sans anomalie des clavicules, se montrent tantôt chez des individus isolés, tantôt en des familles où divers membres offrent une combinaison de malformations crâniennes & claviculaires. Le facteur héréditaire plaide en faveur d'une certaine parité entre les symptômes combinés & les symptômes uniquement localisés au crâne. On connaît même des cas où les anomalies étaient uniquement claviculaires, mais, pour plusieurs d'entre eux, il se pourrait que le crâne n'eût pas été soigneusement exploré.

Dans son ensemble le squelette est grêle, attardé dans son développement, mais d'une solidité normale. Il en résulte que les patients ont une taille & un poids inférieurs à la normale. Quant aux autres altérations du squelette, il est possible qu'elles tiennent à de simples coïncidences; toutefois, dans plusieurs cas, elles pouvaient bien n'être pas sans relations avec la dysostose. Souvent les omoplates sont petites & situées plus en dehors; dans ce dernier cas elles font songer à une paire d'ailes (*»scapulæ alatae»*); elles sont privées de l'appui de

la clavicule & leurs apophyses coracoïde & acromiale sont mal dessinées. Le thorax présente de temps à autre des déformations rappelant le thorax des gallinacés ou la poitrine en entonnoir. Il peut exister des incurvations du rachis, c'est-à-dire une scoliose plus ou moins accusée, combinée ou non à de la cyphose ou de la lordose. Les déformations du bassin, par exemple, la coxa vara congénitale —, le genu valgum, le pied plat, le pied bot, la luxation du radius, la synostose de l'atlas & de l'occipital ne sont point des raretés. On observe souvent des côtes cervicales ou de l'hypertrophie des apophyses transverses des dernières vertèbres cervicales. Les articulations offrent volontiers une souplesse exagérée. Les doigts & les orteils sont parfois raccourcis. — Des anomalies dans les muscles de la ceinture scapulaire accompagnent les déformations de la clavicule & de l'omoplate.

Le développement psychique est le plus habituellement normal; c'est seulement chez un petit nombre de patients qu'on rencontre un état arriéré, mais qui peut alors confiner à l'idiotie.

La dysostose cléido-crânienne est une malformation héréditaire & familiale typique. Dans la littérature médicale on cite même des faits (LANGMEAD, NETTESHEIM) où ce caractère se manifesta authentiquement pendant quatre générations successives; il en existe pourtant qui n'avaient rien d'héréditaire ni de familial. Les deux sexes sont atteints à peu près également. La plupart des observations publiées concernent des enfants & des jeunes gens, mais on en connaît qui se réfèrent à des sujets d'âge jusqu'à quarante & soixante ans.

L'intérêt croissant qu'on a témoigné aux maladies du système osseux, grâce surtout à l'entrée en scène de la radiographie, a permis de définir un nombre de plus en plus grand d'états morbides atteignant le squelette. La dysostose cléido-crânienne est de ce nombre. Mais il existe bien des affections qui lui sont apparentées & nous allons donner une brève description de quelques-unes d'entre elles, celles surtout pour lesquelles se pose la question d'un diagnostic différentiel.

Diagnostic différentiel. En 1920, HURLER a relaté 2 cas d'un type spécial dont a signalé ultérieurement quelques

autres exemples. Le type de *Hurler* pourrait être qualifié de forme hyperplastique de la dysostose cléido-crânienne. A plusieurs égards il concorde avec la maladie principale: il est en effet caractérisé par la fermeture tardive des sutures & des fontanelles, par des arrêts dans l'accroissement du squelette facial: développement insuffisant des os nasaux, unguis & malaires, enfoncement de la partie moyenne de la face en raison de l'arrêt de développement de la base du crâne, étroitesse en même temps qu'élévation de la voûte palatine, anomalies dentaires; le thorax est infundibuliforme ou rappelle celui des gallinacés & le rachis peut offrir une cyphose; il existe enfin du nanisme. Mais, à l'inverse du type de MARIE & SAINTON, on constate dans celui de HURLER une forte saillie de la clavicule & de l'acromion (les omoplates elles-mêmes sont épaissies), d'où l'entrave des mouvements de l'épaule; de grosses hyperostoses occupent les os du crâne; les doigts sont contracturés; enfin l'on peut observer un aspect trouble de la cornée, une diminution de l'acuité auditive & un état psychique arriéré.

Un type approchant du type de HURLER est celui que DZIERZYSKY (1913) a décrit sous le nom de *dystrophie périostique hyperplastique familiale*. En voici les traits distinctifs: soudure précoce des sutures & des fontanelles, épaississement des os de la voûte du crâne, oxy- ou bien acrocéphalie, lordose de la base du crâne, saillie antérieure en même temps qu'épaississement des os de la face (sans dépression de la racine osseuse du nez), structure massive des os avec épaississement des clavicules & des os longs, arrêts d'accroissement & limitation des mouvements dans les phalanges des doigts qui sont courts, épais & déformés, taille normale, apparition héréditaire & familiale de la maladie.

Une affection qu'on peut encore apparenter à la dysostose cléido-crânienne & facilement confondre avec elle est la *dysostose crânio-faciale*, décrite & nommée pour la première fois par CROUZON (1912). Elle se révèle aussitôt après la naissance & se distingue par les symptômes suivants.

Le crâne est déformé par une proéminence plus ou moins marquée de la région fronto-pariétale. Les sutures s'ossifient

de bonne heure, mais les fontanelles, tardivement. La calotte crânienne est mince avec des impressions digitales fortement accusées. Le crâne est du type brachycéphale, mais parfois il est également oxycéphale. La voûte palatine est ogivale & les dents peuvent être vicieusement implantées.

La face est également malformée: le maxillaire supérieur est atrophié, le sinus maxillaire fait défaut, le nez est ensellé & la projection de la mâchoire inférieure détermine du prognathisme. La face, petite en comparaison du crâne, est aplatie & ressemble à celle d'une grenouille; mais, de profil, elle rappelle souvent une tête de perroquet en raison du retrait des maxillaires supérieurs, de la saillie de l'inférieur & du nez crochu.

Un troisième groupe de symptômes est constitué par des troubles oculaires: exophthalmie, strabisme, nystagmus, faiblesse de l'acuité visuelle, par suite de l'atrophie du nerf optique (due elle-même à la déformation de l'orbite). De plus, ces malades sont fréquemment atteints d'anosmie. Ils ont des cheveux & des dents, mais ces dernières sont souvent vicieusement implantées & tombent de bonne heure; à la mâchoire supérieure elles sont fréquemment atrophiées. L'état psychique est habituellement intact, mais, en raison de la compression du cerveau, il peut se développer un état d'infériorité intellectuelle ou même de l'idiotie.

La maladie est héréditaire & familiale. Sur les 20 membres d'une famille dont Gross a publié l'histoire pathologique 5 individus, appartenant à trois générations différentes, s'en trouvaient atteints. Le chef de cette famille & plusieurs de ses descendants étaient des alcooliques avérés; aussi, Gross considère-t-il l'intoxication alcoolique du germe comme la cause première & incontestable de la maladie.

Une affection du même genre & dont on a décrit une quinzaine de cas présente un intérêt pathogénique fort spécial. C'est celle qu'on qualifie de *dysostose hypophysaire* (SCHÜLLER, 1915). Cette sorte de dysostose, qui ne serait point familiale, se caractériserait par un »crâne en carte géographique» (»Landkartenschädel»): des lacunes d'ossification se rencontreraient

dans les frontaux, les pariétaux, l'occipital, voire dans les os iliaques, le tout associé au diabète insipide, à l'exophtalmie &, dans quelques cas, à la dystrophie adipo-génitale. Dans une revue comprenant 11 cas, BREHME (1928) en décrit un où l'examen radiographique révéla une tumeur de l'hypophyse & un autre où l'autopsie permit de constater des altérations inflammatoires occupant le lobe postérieur de l'hypophyse & le tuber cinereum. Dans un cas publié par SCHÜLLER l'autopsie montra une sclérose multiple du système des glandes endocrines.

L'*acrocéphalosyndactylie* décrite pour la première fois par APERT (1906) se sépare aisément de la dysostose cléido-crânienne; elle a néanmoins plusieurs traits en commun avec cette affection. Le crâne est en effet acrocéphale («crâne en dôme»), mais de plus brachycéphale; le front est élevé, proéminent; le derrière de la tête est au contraire aplati. Les fontanelles & la suture sagittale demeurent longtemps ouvertes. La voûte palatine est le plus habituellement fendue; les dents manquent ou se développent irrégulièrement. L'exophtalmie fait partie du tableau morbide; la syndactylie, présente aux mains comme aux pieds, & l'idiotie furent également observées dans tous les cas. L'affection n'est point du type familial. Une confusion avec la dysostose cléido-crânienne ne pourrait se produire que si la syndactylie était tellement insignifiante qu'on ne la remarquât pas du premier coup. En tout cas, l'exophtalmie permet déjà de distinguer les deux maladies l'une de l'autre.

Les dystrophies congénitales des os furent longtemps groupées sous le terme générique de «rachitisme congénital» & l'on expliquait leurs aspects différents par l'apparition des lésions à des périodes différentes de la vie intra-utérine. Avec les progrès de la clinique & de l'anatomie pathologique ce rachitisme dit congénital a subi des démembrements successifs & l'on est parvenu à classer d'une façon plus précise les troubles de développement du système osseux.

En plus des affections précédentes il convient peut-être d'en mentionner rapidement quelques autres intéressant le

squelette et susceptibles de mériter notre attention au point de vue du diagnostic différentiel.

De même que la dysostose cléido-crânienne, la *chondrodystrophie foetale (achondroplasie)* doit être envisagée comme la conséquence d'un trouble foetal de l'ostéogénèse, mais ici les os frappés sont les os cartilagineux. A l'exemple de la dysostose, la chondrodystrophie peut apparaître dans une famille antérieurement saine. Entre les deux maladies il existe pourtant des différences notables. Dans la chondrodystrophie la cavité crânienne est en général normalement développée & les sutures ou les fontanelles se ferment en temps opportun. La face est souvent un peu petite en comparaison du crâne, mais le développement des dents n'est pas troublé. Les clavicules sont bien développées; par contre, les membres offrent une brièveté anormale. Les points de ressemblance entre les deux maladies se bornent en somme à un arrêt de développement de la base du crâne, à la brachycéphalie, à la saillie du front & à l'enfoncement de la racine du nez.

Quant à l'*osteogenesis imperfecta* (encore appelée *ostéopas-thyrose*), elle dépend bien, à vrai dire, d'un trouble dans les fonctions du périoste & de l'endoste. De plus, à l'exemple de la dysostose cléido-cranienne, elle se caractérise par une ossification incomplète de la calotte crânienne; mais les fractures typiques des os longs & l'absence des autres symptômes dysostotiques, — notamment des anomalies claviculaires —, empêchent aisément de confondre les deux affections.

En ce qui concerne la *syphilis*, on trouve bien dans la syphilis héréditaire plusieurs stigmates dystrophiques du côté du squelette céphalique; tels sont le crâne natiforme & autres anomalies d'ossification du crâne, l'élargissement de la racine du nez, la voûte palatine ogivale & le retard du développement somatique. Pour la syphilis héréditaire on peut mentionner encore la carie sèche, bien qu'elle soit très rare. Elle fut décrite pour la première fois par POMMER au niveau de la calotte crânienne. Celle-ci prend alors parfois l'aspect en «carte de géographie» (*Landkartenzeichnung*); il s'y forme des pertes de substance irrégulières ou arrondies, reconnaissables au palper,

visibles en radiographie & siégeant habituellement sur les pariétaux & le frontal; la bordure osseuse qui entoure ces lacunes présente généralement un certain relief. En Suède, WERNSTEDT a récemment décrit un cas de ce genre. Les symptômes typiques qui accompagnent la syphilis du côté des épiphyses ou des viscères manquent, pourtant, dans la dysostose cléido-crânienne & la syphilis ne s'accompagne jamais de pertes de substance au niveau de la clavicule. Enfin nous avons la réaction de Wassermann pour achever de trancher la question du diagnostic différentiel.

Avec le *rachitisme* la dysostose a plusieurs points communs, notamment la fermeture tardive des sutures & des fontanelles, la dentition tardive, le craniotabes, la saillie des bosses frontales & pariétales, la tête carrée ou le crâne nati-forme, l'abondance des os wormiens, la brachycéphalie, les déformations du thorax & du rachis, le retard du développement somatique. Toutefois les malformations de la dysostose cléido-crânienne sont congénitales; la maxillaire inférieur n'a pas la forme polygonale habituellement présente dans le rachitisme, la tuméfaction des épiphyses & le chapelet rachitique manquent, la maladie frappe indifféremment les enfants nourris au sein & les enfants nourris au biberon. Dans le rachitisme il ne survient pas de malformations claviculaires & de plus, en radiographie, on voit des altérations typiques du côté des épiphyses.

Les altérations osseuses qu'on rencontre dans le *myxoedème* & dans le *crétinisme* offrent aussi quelques ressemblances avec celles de la dysostose cléido-crânienne. Citons la fermeture tardive des sutures & fontanelles, la présence de nombreux os wormiens, la tendance à la brachycéphalie, l'ensellure nasale, le retard & les irrégularités de la dentition, l'atrophie de l'os malaire. L'absence d'anomalies claviculaires, l'aspect typique des myxoedémateux, les troubles du métabolisme basal & l'amélioration infaillible par le traitement thyroïdien aideraient à fixer le diagnostic.

Étiologie. En ce qui concerne l'étiologie de la dysostose cléido-crânienne on a proposé bien des théories, mais le pro-

blème attend encore sa solution. Plusieurs auteurs (JANSEN, KLAR) estiment que des conditions purement mécaniques causeraient la maladie pendant la vie intra-utérine. L'amnios, trop étroit, déterminerait la compression & l'atrophie des clavicules. LANGE fait jouer un rôle analogue aux brides amniotiques qui étrangleraient, pour ainsi dire, les clavicules. Toutefois ces théories se heurtent à l'influence marquée de l'hérédité sur le développement de la maladie ainsi qu'à la combinaison fréquente, en quelque sorte obligatoire, des anomalies claviculaires avec des anomalies crâniennes. D'autres observateurs se sont emparés, tout en la modifiant, d'une manière de voir de DE VRIES: nous visons l'apparition spontanée de certaines propriétés, leur transfert aux descendants par l'hérédité & leur disparition par les croisements («mutation»). La maladie ici en cause a été aussi regardée comme un phénomène atavique. HULTKRANTZ pense que cette malformation a une origine purement germinale, c'est-à-dire qu'elle est déterminée par une modification primitive du plasma germinatif soit paternel, soit maternel. Mais d'où résulte à son tour cette modification, c'est là une question dont nous attendons encore la réponse.

De nos jours il est on ne peut plus naturel de chercher la cause dans des troubles endocriniens & de considérer la maladie comme une «dystrophie glandulaire». On a songé, entre autres, au corps thyroïde. SPRIGGS relate les observations de trois frères ou sœurs, atteints de dysostose cléido-crânienne & nés d'une mère myxoedémateuse. Le traitement par des préparations thyroïdiennes fut également tenté chez différents malades, sans grand succès d'ailleurs. C'est ainsi que JOSEFSON traita pendant six à sept mois 3 des patients de HULTKRANTZ au moyen de préparations thyroïdiennes prises à petites doses, mais sans effet appréciable. — Du reste, dans tous les cas examinés, on a trouvé le corps thyroïde normal de volume et de consistance. Les glandes parathyroïdes elles-mêmes peuvent être exclues en raison des valeurs normales que présentait le calcium du sang dans les cas examinés à ce point de vue (FITCHET, KLINKE & PAHLKE, MALMBERG, nous-mêmes).

Il est fort possible, en échange, que l'hypophyse joue un

rôle dans la genèse de la maladie. L'importance de son action à l'égard du système osseux est indéniable, ainsi qu'en témoigne formellement la pathogénie de l'acromégalie. Nous en avons encore la preuve dans la pathologie expérimentale: l'extirpation de l'hypophyse chez les animaux est en effet suivie d'altérations du système osseux telles que la décalcification, la fonte du tissu osseux, les fractures spontanées. Il est à noter que, dans la dysostose cléido-crânienne, c'est surtout les os membraneux qui sont atteints (toutefois, la clavicule n'est pas en entier d'origine membraneuse; son tiers externe est d'origine cartilagineuse). Dans les dysostoses hypophysaires, où nous avons aussi des symptômes hypophysaires (voir plus haut), ce sont les os d'origine conjonctive qui sont exclusivement atteints. De nombreuses données attestent que certains centres élevés, — soit l'hypophyse, soit quelque autre partie de l'encéphale, & de préférence le tuber cinereum (le lobe postérieur de l'hypophyse & le tuber cinereum forment, comme on le sait, une unité embryologique) —, exercent une influence sur l'ossification des os à tissu conjonctif; il est donc possible de concevoir que, dans la dysostose cléido-crânienne, il existe un trouble primitif de l'ossification du tissu conjonctif. Nous serions par conséquent en présence d'une maladie osseuse analogue à la chondrodystrophie foetale, dans laquelle c'est l'ostéogénèse cartilagineuse qui est troublée. Pour l'instant, il est vrai, aucun travail ne signale des altérations anatomo-pathologiques dans l'hypophyse en cas de dysostose cléido-crânienne; par suite, jusqu'à plus ample informé, nous pouvons répéter avec GADELIUS: »Il me semble *a priori* vraisemblable qu'une lésion germinale, — qu'elle soit d'origine sporadique (exogène) ou qu'elle ait été fixée par l'hérédité —, puisse prendre la forme d'une dysfonction à l'intérieur des éléments embryogéniques glandulaires chargés de produire les hormones dans l'organisme même du fœtus en voie de développement; dans ces conditions il est possible qu'on ait affaire à des influences pluriglandulaires d'un genre extrêmement compliqué».

On a décrit des faits de dysostose cléido-crânienne un peu partout dans le monde: en Europe, en Amérique, en Aus-

tralie. La Scandinavie elle-même a fourni sa contribution: HULTKRANTZ en a relaté 9, puis MALMBERG 1 cas en Suède, KRABBE & FOGED, 1 cas en Danemark, YTTRI, 3 cas en Norvège.

A ces faits qu'il nous soit permis d'en joindre 4 nouveaux concernant les enfants d'une même famille. Ces jeunes malades furent récemment traités à l'Hôpital de Sabbatsberg &, sous plusieurs rapports, leur observation diffère de celles qu'on a déjà publiées.

Anamnèse de la famille. Les parents sont cousins germains (le grand père paternel & le grand père maternel étaient frères). Un enfant du frère du père est âgé de 17 ans: c'est un idiot du type mongolique; il a des cheveux & des dents, mais il est d'assez petite taille. Le père, âgé de 35 ans, est bien portant; à l'époque de sa croissance il était fort petit; maintenant, de même que ses frères ou sœurs, il est de grande taille. Il est un abstinant total. Ses clavicules sont selon la radiographie droites, épaisses et un peu accourcies, mais il n'a pas de dents retenues, de côtes cervicales ou d'autres déformations du squelette. La mère, âgée de 35 ans, porte un léger goître; comme enfant elle était de petite taille; elle est maintenant de taille normale. En radiographie elle ne présente aucune altération du squelette des mains, de la clavicule ou du crâne, mais elle a de petites côtes cervicales; elle n'a que deux incisives à la mâchoire supérieure, les deux autres ne sont point sorties. Une tante maternelle présente un gros goître. La bisaïeule de la mère était extraordinairement grande; elle dépassait de la tête toutes les femmes de sa paroisse. Une tante maternelle était également de taille peu commune (3 aunes, c'est-à-dire 1.80 m. en chiffres ronds). — Le père, la mère, une sœur de la mère, les collatéraux (frères ou sœurs) du mari, ainsi que le grand père paternel & le grand père maternel ont des articulations capables de mouvements d'une amplitude exagérée. — Pas de goutte, de diabète, de maladie nerveuse ou mentale dans la famille. Père et mère nient toute infection syphilitique & la réaction de Wassermann est chez eux négative. La mère est V-pare. Lors de sa cinquième grossesse, on la fit avorter à trois mois en raison de l'affection congénitale de ses quatre premiers enfants (en 1927, dans l'établissement Pro Patria). Les accouchements furent normaux. A leur naissance tous les enfants pesaient plus de 3 kg.

Obs. 1. Ingegärd, 8 ans (née le 10. 6. 22). Elevée au sein pendant trois mois. A 3 mois, elle commence à saisir les objets. A un an, elle marche avec un appui, à 18 mois, sans appui. La grande fontanelle s'est agrandie pendant la première année:

elle était fortement tendue & ne se ferma que vers l'âge de 5 ou 6 ans. A la naissance les cheveux étaient assez abondants, mais, à 6 mois, ils commencent à se raréfier; à 2 ans, le front est entièrement chauve & présente un réseau veineux fortement développé. Les dents ne sont point sorties. A 18 mois, la vue se met à diminuer; un peu plus tard on constate du nystagmus. A 1 an, l'enfant commence à dire quelques mots, tels que »papa», »maman» &c. ...; mais dans la suite la faculté de la parole demeure longtemps assez peu développée. En 1924, la petite patiente est traitée à l'Asile de la Princesse Héritière Louise (Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt) avec le diagnostic de »troubles endocriniens & hydrocéphalie.» Dans sa feuille d'observation on lit: »La fillette est un peu petite pour son âge; taille: 81 c.; poids: 9650 gr. La boîte crânienne est légèrement hydrocéphalique; en même temps elle a quelque chose du »crâne en clocher». Le pourtour céphalique est de 49 c. Les os frontaux forment en haut & en arrière une saillie large de quelques centimètres, autour de laquelle se surélève la fontanelle antérieure dont les bords offrent un relief bien tranché & dessinent un croissant dont la concavité regarde en avant; elle mesure 6.5 c. suivant son diamètre frontal & 2 c. suivant son diamètre sagittal; elle est médiocrement tendue. La fontanelle latérale gauche ainsi que la fontanelle postérieure sont ouvertes & leurs bords sont indurés. Sur la tête chauve on voit vers le haut un réseau veineux extrêmement gonflé & qui, au niveau du trou pariétal, forme une dilatation veineuse pulsatile, légèrement compressible & grosse à peu près comme une noisette. Les yeux louchent un peu; pas d'exophtalmie; nystagmus; paupières tuméfiées. La racine du nez est large, aplatie & même déprimée. D'une manière générale la face est épaissie, tuméfiée, élargie, comme si elle avait été comprimée d'avant en arrière. La langue, de dimension normale, est souvent visible entre les lèvres gonflées. L'aspect général, qui est celui du crétinisme, forme un contraste avec l'expression vive & même extraordinairement éveillée de la face, avec la promptitude des mouvements & même avec l'intelligence normale du sujet. Les proportions du corps sont normales. Pas d'indices de rachitisme. Pas de dents. Hernie ombilicale du volume d'une noisette. Respiration nasale bruyante. A l'entrée, la peau est sèche, mais en ce moment (après un traitement thyroïdien) elle est souple & l'on peut facilement la pincer; sur les mains, courtes & larges, elle n'est point tendue & se laisse déplacer aisément. Réaction de Wassermann négative. — Examen ophthalmologique: atrophie typique des nerfs optiques. — Ponction lombaire: Pression un peu augmentée. Réactions de Nonne & de Pandy négatives; 3

cellules pour 2 mm. cubes.» Depuis, la croissance s'est poursuivie très lentement; la patiente est demeurée malingre. Parmi les maladies de l'enfance elle a eu la rougeole à 4 ans. Elle n'a jamais eu de convulsions. Sa vue n'a point cessé de diminuer. Au dehors, la patiente distingue dans les maisons voisines les portes, les colonnes, les grilles &c. . . Elle n'a pas louché. Durant ses premières années elle avait des maux de tête; elle n'en a plus depuis que les fontanelles se sont fermées. Le nystagmus a augmenté en ces dernières années. C'est seulement à l'âge de 4 ou 5 ans que la patiente commence à parler d'une manière plus suivie; les mots se succèdent alors rapidement. La mémoire est fort bonne. »Ce qu'elle a appris une fois, elle se le rappelle.» Elle s'intéresse à ce qui l'entoure; malgré sa mauvaise vue elle sait bien ce qui se passe autour d'elle. L'appétit est mauvais. Transpirations abondantes, surtout la nuit. — Au printemps 1929, elle est conduite à un médecin qui prescrit trois tablettes thyroïdiennes de 0.10 gr. chacune par jour; elle suit ce traitement pendant un an. Au cours de cette médication elle augmente de 2 kg.; sa taille passe de 99 à 103 c.

Etat actuel (30. 10. 30). Constitution grêle. La patiente est maigre, pâle & petite pour son âge. Le masque facial est vieillot. Taille: 103 c.: longueur des bras étendus en croix, 96 c.; distance de l'épine iliaque antérieure & supérieure à la malléole externe, 54 c. Pourtour de la tête, 50 c., du cou, 26 c.; périmètre thoracique, 53 c., abdominal, 50 c. Poids: 15 kg.

La peau est habituellement chaude & moite; elle n'est pas grasse. Paupières un peu gonflées; les inférieures figurent des bourses. Les cheveux manquent presque complètement; quelques mèches isolées, minces & blondes, du côté de la nuque. Les sourcils font défaut; quelques cils. Rien de particulier aux ongles.

Le corps thyroïde n'est pas hypertrophié au palper.

Les articulations ont une amplitude de mouvement exagérée, surtout celles des doigts, des mains & des genoux. Genu valgum et recurvatum bilatéral.

Squelette: Le crâne est d'un type légèrement hydrocéphale; il est assez grand en comparaison de la face qui semble petite & légèrement ratatinée. Diamètre occipito-frontal: 173 mm. Diamètre bipariétal: 145 mm. Index céphalique: 0,84. Bosses frontales & protubérance occipitale moyennement saillantes. Le front regarde en avant & en haut. La grande fontanelle est fermée; elle est saillante & ovale d'avant en arrière (9 c. sur 8 c.). La fontanelle latérale droite & une partie de la suture temporo-pariétale sont manifestement ouvertes. Nez large, racine du nez aplatie & même déprimée. Cou de proportions conve-

nables. Les clavicules sont de forme & de dimensions normales. La cage thoracique est déformée en avant: à la jonction de la poignée avec la lame du sternum il existe une forte angulation; la lame du sternum & les extrémités adjacentes des côtes forment une dépression en entonnoir. Pas de déformation de la colonne vertébrale. Rien de notable au bassin. Pas d'orteils surnuméraires.

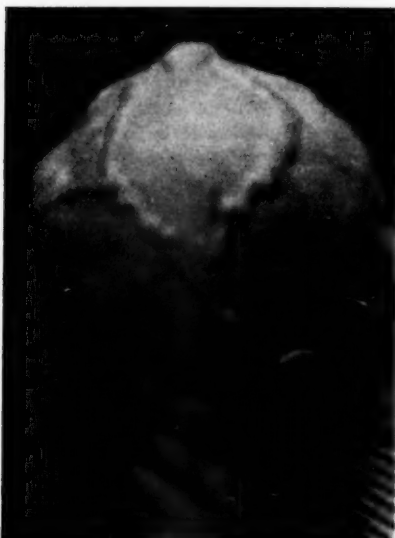


Fig. 1.

Rien d'anormal au cœur ni aux poumons.

Vaisseaux sanguins: Sur la tête chauve, réseau veineux assez fortement développé & qui, au tiers postérieur de la suture sagittale, forme une dilata-tion veineuse à peu près du volume d'une noix (fig. 1).

Cavité buccale: La langue paraît un peu grosse; elle a une tendance à se projeter au dehors. Lèvre inférieure légèrement hypertrophiée & en éver-sion. Les dents font com-plètement défaut. Palais un peu ogival: isthme du gosier rétréci. Amygdales hypertrophiées. — La ma-lade paraît avoir de l'ob-struction nasale: la parole est nasonnée & la respi-

ration nasale est bruyante. La patiente respire du reste par la bouche.

Abdomen d'aspect usuel. Hernie ombilicale du volume d'une noix. Le foie & la rate ne sont pas perceptibles au palper.

Nerfs crâniens: Odorat normal. Acuité visuelle très affaiblie: la patiente distingue la lumière de l'obscurité, mais ne reconnaît les couleurs qu'à peu près; elle voit un objet placé en face de ses yeux, mais ne peut en distinguer les détails. Nystagmus prononcé du type optique aux deux yeux. Les pupilles sont égales, moyennement dilatées & réagissent à la lumière. La patiente grimace beaucoup, a des contractions répétées, du genre des tics, autour des yeux & de la bouche. L'audition est bonne.

Nerfs spinaux: La motilité & la force générale, la marche & l'équilibre, la sensibilité & le sens musculaire sont normaux. Réflexes patellaires présents; pas de réflexe de Babinski.

Etat psychique: La malade sait son nom, son âge, son domicile, les noms de son père, de sa mère, de ses sœurs, des jours de la semaine; elle fait de tête des additions & des multiplications peu compliquées; parfois elle répond: »Cela, personne ne m'en a parlé». Elle mange & s'habille seule. Elle joue à plusieurs jeux, mais d'une manière posée. Elle aime beaucoup les contes, interroge quand elle ne comprend pas. Elle est très émotive, pleure facilement, elle est jalouse lorsqu'on s'occupe de ses autres sœurs. Malgré sa mauvaise vue elle sait fort bien ce qui se passe autour d'elle.

Réaction de Wassermann négative. Hémoglobine: 68; globules rouges: 3,620,000; leucocytes du sang: 5,700. Calcium du sang: 11.1 mg.%; glycémie: 70 mg.%. Réaction de sédimentation: 14 & 31 mm. en respectivement une & deux heures.

Examen radiographique du squelette: »Côtes cervicales des deux côtés. Clavicules normales. Le développement du squelette des mains répond à l'âge de la patiente; à l'extrémité distale du premier métacarpien, ébauche d'une extra-épiphyse. — Le crâne présente une légère dépression en arrière & au-dessus du trou occipital. La grande fontanelle n'est pas entièrement fermée. Sur une radiographie prise de côté on voit, entre les bords des os, une distance d'environ 2 c. Légère voussure de la calotte crânienne au niveau de la grande fontanelle, ce qui indique une augmentation de la pression intracrânienne. La calotte crânienne est mince & n'a qu'une faible teneur calcique. La suture frontale se voit bien; elle n'est pourtant pas élargie. Les autres sutures ne se distinguent que faiblement. La selle turcique est de forme, de dimensions & d'une teneur calcique normales. La gouttière basilaire de l'occipital (clivus) n'offre pas une direction anormale. Pas d'os wormiens. Le trou optique & le trou déchiré postérieur (foramen jugulare) ne sont pas visibles (toutefois des dispositions spéciales n'ont pas été prises pour les découvrir). Les dents paraissent exister en nombre normal, mais elles n'ont pas encore traversé les gencives. — Aucun indice radiographique d'hypertrophie du thymus.» (M. le Dr. SIMON).

Examen oto-rhinologique: »Les membranes du tympan sont fortement déprimées en dedans. La muqueuse nasale est pâle, hyperplasiée. Les cornets inférieurs sont grands & s'appliquent sur une longue étendue contre la cloison nasale. En arrière, le passage de l'air est complètement obstrué. Adénoïdisme moyen.»

Examen ophtalmologique: »Les paupières, surtout du côté temporal, sont épaissies. La direction des yeux est légèrement divergente. Pas d'exophtalmie, mais les globes oculaires semblent un peu grands; les cornées elles-mêmes ont l'air singulièrement

grandes. Atrophie typique des nerfs optiques. Acuité visuelle: la patiente distingue les mouvements des mains devant ses yeux.»

Suite de l'observation. A partir de janvier 1932, la patiente entre dans l'Institut des Aveugles, Lund. Elle est alors complètement aveugle, mais pour le reste son état ne s'est guère modifié; elle est demeurée vive & alerte. En neuf mois elle s'est familiarisée avec l'emploi de la machine à écrire pour aveugles. Elle écrit à ses parents, leur parle de l'école &c. . . — Elle n'a toujours pas de dents.

Obs. 2. Gunvor, 7 ans. (née le 27. 9. 23). Nourrie au sein pendant quatre mois. De même que sa sœur, elle fut traitée, en 1924, à l'Asile de la Princesse Héritière Louise. On lit dans sa feuille d'observation: »Cheveux abondants à la naissance; à 4 mois, les cheveux commencent à se raréfier & à tomber. A 2 mois, la grande fontanelle est beaucoup plus vaste qu'à la naissance. A 2 mois, à 8 mois & maintenant (1 an) le périmètre céphalique est respectivement de 39.5, 42 & 45 c. De même que sa sœur aînée, elle offre le type du crétinisme: paupières gonflées, face bouffie, racine du nez large & enfoncée, face plate, langue se projetant constamment entre les lèvres, cheveux extrêmement fins & rares. A l'admission, la peau était un peu sèche & inégale; elle est maintenant, sur l'ensemble du corps, plus rebondie que chez sa sœur, notamment aux mains qui, avec leurs doigts courts, sont d'une brièveté & d'une largeur frappantes. Hernie ombilicale du volume d'une noix. Réseau veineux étendu, bien qu'incomplètement développé, sur le cuir chevelu; en arrière, il forme un cul-de-sac donnant de très fortes pulsations. Le crâne est un peu carré. Aucun indice de rachitisme. Pas de dents. En radiographie, conditions normales du côté des os des mains & du crâne, exception faite de l'amincissement du dernier par suite de l'augmentation de la pression. La fontanelle antérieure mesure 9 c. sur 7 c. La fontanelle postérieure & les fontanelles latérales sont, elles aussi, un peu ouvertes. Les os ont partout des limites fort nettes. Les membres inférieurs sont peut-être légèrement courts. — Ponction lombaire: Réactions de Nonne & de Pandy négatives; 2 cellules par mm.c. La patiente est vive & gaie; son développement psychique est normal.»¹

¹ Les deux aînées de la famille furent présentées, en 1924, par WERNSTEDT à la Section de Pédiatrie de l'Association des Médecins Suédois sous cette rubrique: »Two cases of endocrine disturbances(?) with slight hydrocephalus». (Transactions of the Pædiatr. Section. Acta Pæd., 5, 1926, p. 439.)

Aucune des maladies habituelles aux enfants. La croissance s'est opérée fort lentement. L'embonpoint fut toujours très médiocre. A un an, l'enfant commence à marcher sans appui. Elle n'a toujours pas de dents. Les cheveux sont complètement tombés. La hernie ombilicale a considérablement diminué. La petite patiente ne commence à parler qu'à 4 ans; elle parle maintenant fort bien. Elle comprend bien sa mère, fait des réflexions avisées, peut répéter des contes & faire des calculs assez simples. A 3 ans, ses yeux commencent à »trembler» (nystagmus) & l'acuité visuelle s'affaiblit ensuite peu à peu, mais considérablement. Il y a trois semaines, elle a louché coup sur coup à quatre reprises. En deux occasions, la dernière en décembre 1929, la joue & la commissure labiale droites se sont abaissées, en même temps que les traits de la face se déviaient. Antérieurement la grande fontanelle était tendue comme une balle. En ces trois dernières années l'enfant était sujette aux céphalées; elle l'est moins depuis un an. Elle n'a jamais eu de convulsions. Elle ne transpire pas beaucoup. Elle n'est pas atteinte d'énurèse nocturne. A l'époque où les maux de tête ont diminué, elle a eu de temps à autre un vomissement. L'appétit fut toujours bon. Au printemps 1929, on la présente à un médecin qui prescrit deux tablettes thyroïdiennes de 0.10 gr. chacune par jour; ce traitement est continué pendant un an, sans que la mère en observe quelque effet.

Etat actuel (21. 10. 30). Le développement du corps est très en retard pour l'âge. Etat général un peu affaibli; les téguments & les muscles sont normaux par rapport au degré de développement existant. Taille: 95 c.; longueur des bras étendus en croix: 89 c.; distance de l'épine iliaque antérieure & supérieure à la malléole externe: 46 c. Périmètre céphalique, 48 c., cervical, 25 c., thoracique, 55 c., abdominal, 52 c. Poids: 15,2 kg.

Peau fine & unie, légèrement pâle; elle est chaude & d'une moiteur normale; elle n'est pas grasse. Les paupières semblent un peu gonflées. Plis cutanés profonds au-dessous des yeux, autour du nez & de la bouche. Les mains & les pieds semblent légèrement épaissis; la peau qui les recouvre peut être soulevée de manière à faire des plis, mais ceux-ci disparaissent rapidement. Ebauche d'épicanthus des deux côtés. Les cheveux font défaut, sinon à la nuque où l'on trouve quelques cheveux isolés fins & blonds. Il existe seulement quelques cils ou poils sourciliers isolés. Rien d'anormal aux ongles. Le corps thyroïde n'est guère perceptible au palper.

Les articulations ont une amplitude exagérée de mouvements,

notamment celles des doigts, de la main & du genou. Genu valgum bilatéral.

Squelette: Le crâne rappelle un peu celui des hydrocéphales; il est d'un volume vraiment exagéré par rapport à la face qui semble petite & légèrement ratatiné. Diamètre occipito-frontal: 160 mm.; diamètre bipariétal: 140 mm. Index céphalique: 0.88. Les bosses frontales font une saillie modérée; la région occipitale

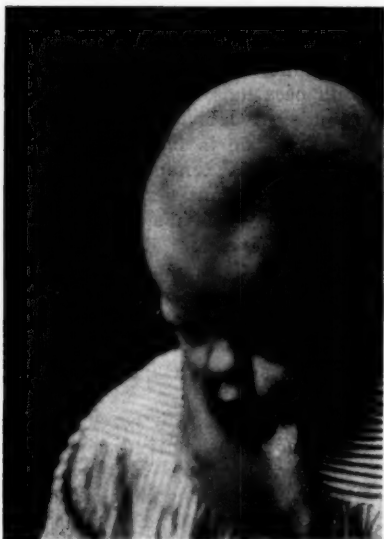


Fig. 2.

est au contraire fortement saillante. Grande fontanelle ouverte & mesurant 3 c. sur 5.5 c.; cette fontanelle & l'os qui l'entoure forment une saillie très nette (fig. 2). Dans sa partie antérieure la suture sagittale est demeurée ouverte; les fontanelles latérales sont reconnaissables au palper. La fontanelle postérieure est close. Les fontanelles mastoïdiennes, chacune de la dimension d'une pièce de 10 öre (14 mm.), ne sont pas fermées. Les os de la face sont insuffisamment développés. A la mâchoire inférieure l'angle maxillaire est simplement ébauché. Le menton est court. Les processus alvéolaires sont assez bien développés. La

racine du nez est large, plate, enfoncée. Rien d'anormal aux clavicules. Thorax bien conformé. Pas de déformation du rachis. Bassin normal. Orteils normaux.

Rien de notable ni au cœur ni aux poumons.

Vaisseaux sanguins: Sur la tête chauve ressort avec évidence un réseau de grosses veines avec des dilatations plus prononcées au niveau du trou pariétal & des fontanelles latérales.

Cavité buccale: La langue paraît un peu grosse; elle se projette souvent au dehors. Lèvre inférieure un peu épaissie. Pas de dents. Voûte palatine un peu excavée; isthme du gosier très étroit. Amygdales hypertrophiées. — Il existe sans doute

de l'obstruction nasale: la parole est nasonnée & la respiration nasale, bruyante; la respiration s'effectue par la bouche.

Ventre un peu saillant & tendu. Hernie ombilicale du volume d'une noisette. Foie & rate non perceptibles au palper.

Organes génitaux de dimensions normales.

Nerfs crâniens: Acuité visuelle fort affaiblie; la patiente y voit de près, par exemple, quand elle dessine. Nystagmus évident, dirigé à droite, aux deux yeux. Les pupilles égales & moyennement dilatées réagissent à la lumière. Légère exophthalmie. Les mouvements des yeux sont coordonnés, mais l'œil gauche est le seul à bien suivre les déplacements de l'objet regardé. Par contre, l'œil droit se met volontiers en abduction, quand il est seul chargé de fixer du regard un objet. Pas de strabisme. Pas de parésie faciale. La sécrétion salivaire ou lacrymale n'est pas augmentée. Petites contractions du genre des tics autour des yeux & de la bouche. Audition un peu affaiblie à droite.

Nerfs spinaux: La motilité, la force générale, la marche, l'équilibre, la sensibilité n'offrent aucune anomalie. Les réflexes patellaires sont présents. Le réflexe de Babinski fait défaut.

Etat psychique: La patiente est vive & enjouée. Elle sait son nom, son âge, son domicile, les noms de ses père & mère &c. . . ; elle répond quelquefois: «Je ne sais pas». Elle sait le nom de quelques-uns des jours de la semaine, reconnaît les couleurs, fait des additions & soustractions d'un seul chiffre, a bonne mémoire, est capable de reconnaître & d'écrire les lettres & les chiffres isolés; toutefois ses capacités & sa bonne volonté pour apprendre sont notablement entravées par la faiblesse de sa vue. Elle mange & s'habille seule, elle déclare que ses préférences vont aux «boulettes de viande & aux pommes de terre». Elle se passionne souvent pour divers jeux. Elle écrit & dessine, fait du modelage, joue à la marchande, bavarde avec sa poupée; elle morigène parfois sa jeune sœur en ces termes: «Tu ne dois pas faire cela, Inga». Elle est propre, coquette, extrêmement soigneuse de ses vêtements. Elle a un petit air vieillot & parfois elle est aussi bavarde qu'une pie. Quand son père l'a quittée, elle lui a crié: «Adieu, mon gentil, mon excellent papa!» — Pendant son séjour à l'hôpital elle n'a pas eu de céphalées & ne s'est jamais plaint. Le sommeil est bon. Pas de lassitude évidente.

Réaction de Wassermann négative. Sang: hémoglobine, 70 %; globules rouges, 3,710,000; leucocytes, 6,400. Numération différentielle: neutrophiles, 49; lymphocytes, 45; éosinophiles, 0.5; basophiles, 0.5; monocytes, 5 %. Calcium du sang: 11.1 mg.%. Glycémie: 87 mg.%. Réaction de sédimentation: 18 & 37 mm.

Examen radiographique du squelette: »Des deux côtés on trouve sur la 7^e vertèbre cervicale de grandes apophyses transverses qui descendent jusqu'à la première côte & figurent de véritables côtes cervicales. Clavicules normalement développées. — Le squelette de la main répond dans son développement à l'âge de la patiente. Sur le premier métacarpien le contour osseux présente un léger enfoncement qui est peut-être de vestige d'une extra-épiphyse. — A la base du crâne on n'observe de diminution ni du trou occipital, ni du trou optique, ni du trou déchiré postérieur (foramen jugulare). Sur la radiographie de la région auriculaire se voient plusieurs petits orifices préformés, répondant à la fontanelle mastoïdienne qui n'est pas oblitérée. Indices de compression de la partie postérieure du crâne au-dessus & dans la direction du trou occipital. La grande fontanelle n'est pas fermée. Distance entre les bords osseux sur une radiographie frontale: 1.5 c., sur une radiographie latérale, 3 c. Sur la radiographie frontale on aperçoit un léger soulèvement des bords osseux, ce qui indique une augmentation de la pression intra-crânienne. Selle turcique de forme, de dimensions & de calcification normales. Les germes dentaires de la 1^{re} & de la 2^e molaires, ainsi que de la plupart des autres dents existent. On voit de plus les germes dentaires de deux incisives aux deux mâchoires. La calotte crânienne est plus mince que celle d'un enfant de cet âge. Les impressions digitales sont fort apparentes. Quelques petits os wormiens dans la suture sagittale. L'apophyse basilaire présente une obliquité normale. Aucun indice radiographique d'une hypertrophie du thymus.» (M. le Dr. SIMON).

Examen oto-rhinologique: »Les membranes du tympan sont fortement refoulées en dedans. La muqueuse nasale est pâle, hyperplasiée. Les cornets inférieurs sont appliqués dans presque toute leur étendue contre la cloison nasale. Pas de respiration nasale. Adénoïdisme moyen.»

Examen ophtalmologique: »La patiente donne l'impression d'y voir mal. Les papilles sont des deux côtés fort pâles. La patiente distingue les objets à une distance d'environ 20 c. Réfraction à droite comme à gauche: + 2.0 (par la skiascopie).»

Suite de l'observation. En janvier 1932 la jeune patiente entre dans l'Institut des Aveugles, à Lund, où elle succombe inopinément le 9. 4. La veille au soir, elle paraissait bien portante: elle fut trouvée morte dans son lit par l'infirmière de nuit. L'autopsie eut lieu à l'Institut Pathologique de l'Université. Nous extrayons du protocole ce qui suit: »Au-dessus de la partie inférieure du sternum la cage thoracique offre une dépression en cône. La tête est grosse; les os frontaux sont en particulier fort saillants. La racine

du nez est enfoncée. Pas de dents. La grande fontanelle est ouverte (d'après le dessin pris). Un peu en arrière de la grande fontanelle, la suture sagittale est ouverte sur une étendue de la dimension d'une pièce de 1 öre (15 mm.). Le rebord osseux entourant la grande fontanelle est en éversion. Les os du crâne sont très minces; on le voit encore plus nettement sur les portions éverties des os. Les arcades orbitaires sont fort saillantes. La dure-mère a l'air distendue. Les circonvolutions sont petites & aplaties. A l'œil nu on ne découvre rien de pathologique du côté du cerveau. Rien de notable à l'hypophyse. — Le noyau d'ossification de l'extrémité inférieure du fémur paraît normal. — Cœur: normal. Poumons: bronchite; rien autre de notable. — Pharynx: néant. Thymus: 15 gr.; la coupe en est d'aspect normal. Les deux lobes du corps thyroïde semblent hypertrophiés & leur coupe offre un aspect myéloïde. Le foie, la rate, les reins & les glandes para-thyroïdes ont à l'œil nu des apparences normales.»

La cause de la mort demeura obscure. L'atrophie du nerf optique parut explicable par l'augmentation de la pression intracrânienne. La base de l'encéphale & les voies optiques ne furent pas l'objet d'un examen plus approfondi. Les organes endocriniens furent examinés, mais l'anatomo-pathologiste qui avait effectué l'autopsie étant mort très peu de temps après, l'examen ne put être achevé & les préparations déjà faites ne purent être retrouvées.

Obs. 3. Ingrid, 5 ans (née le 3.1.25). Nourrie au sein pendant quatre mois. De toutes ses sœurs elle est celle qui s'est le mieux développée; sa croissance fut plus rapide & ses téguments paraissent de meilleur qualité que chez ses sœurs. A la naissance, les cheveux étaient abondants: »Les infirmières lui faisaient des tresses»; à 3 ans, les cheveux commencent à se raréfier & à tomber. Les fontanelles se ferment normalement. La langue a toujours été un peu grosse. Les dents ne sont pas sorties. Une hernie ombilicale se forma durant la première année de l'existence; depuis, elle a un peu diminué. L'enfant commence à marcher & parler à un an. Elle jouait volontiers avec les autres enfants & la mère n'a pas remarqué de différence entre elle & les autres enfants sous le rapport psychique. Aucune des maladies spéciales à l'enfance. Pas de sueurs habituelles. Pas de maux de tête. Les amygdales se gonflent facilement & l'enfant éprouve alors beaucoup de peine à respirer pendant son sommeil. La peau était précédemment rugueuse; elle ne l'est plus maintenant. L'enfant n'a jamais eu de convulsions. Au printemps 1929, on la présente à un médecin qui prescrit une tablette thyroïdienne de 0.10 gr. par jour, traitement qui est poursuivi pendant un an, mais sans effet appréciable.

Etat actuel (21. 10. 30). Sous le rapport de sa constitution générale l'enfant est assez mince. Les téguments sont de qualité à peu près moyenne. L'état général est bon. Taille: 96 c.; longueur des bras étendus en croix: 87 c.; distance de l'épine iliaque antéro-supérieure à la malléole externe: 43 c. Périmètre cephalique: 50 c., cervical, 24.5 c., thoracique, 50 c., abdominal, 50 c. Poids: 15.2 kg.

La peau est fine, unie, chaude & d'une moiteur normale; elle n'est pas grasse. Les mains & les pieds sont un peu épaissis; la peau s'y laisse pincer pour former un pli qui disparaît ensuite rapidement. Ebauche d'épicanthus des deux côtés. Le sommet du front est chauve; rare duvet blond vers la nuque. Les poils des sourcils & les cils sont très clairsemés. Rien de particulier aux ongles.

Le corps thyroïde ne se perçoit pas d'une manière certaine au palper.

Amplitude exagérée des mouvements articulaires. Genu valgum double.

Squelette: Crâne d'hydrocéphale. Le crâne est d'un volume vraiment excessif par rapport à la tête. Diamètre occipito-frontal: 174 mm. Diamètre bipariétal: 140 mm. Index céphalique: 0.80. Bosses frontales & région occipitale fortement saillantes. La grande fontanelle semble fermée; légère voussure à son niveau. La suture sagittale se sent à sa partie moyenne sur une longueur d'environ 3 c. La fontanelle postérieure & les fontanelles latérales postérieures sont ouvertes. Racine du nez large & notablement enfoncée. Cou proportionné. Les clavicules se sentent très nettement. Rien de particulier au thorax, au bassin, à la colonne vertébrale.

Cœur & poumons normaux.

Vaisseaux: Réseaux veineux fortement développé sur le crâne.

Cavité buccale: La langue paraît grande; la lèvre inférieure est grosse, en éversion; la langue a une tendance à se projeter au dehors; la bouche demeure presque constamment ouverte. Les dents font défaut. La voûte palatine est certainement plus cintrée qu'à l'état normal. L'isthme du gosier semble étroit. Les amygdales sont notablement hypertrophiées; elles sont largement recouvertes par les piliers antérieurs du voile du palais. — La jeune malade paraît avoir de l'obstruction nasale, car sa respiration est bruyante.

Abdomen d'aspect normal. Hernie ombilicale du volume d'une noisette. Foie & rate non perceptibles au palper.

Nerfs crâniens: L'acuité visuelle paraît assez bonne. Pupilles égales, moyennement dilatées, réagissant à la lumière. Pas

de nystagmus. Pas de parésie faciale. Audition bonne. Sécrétion salivaire abondante.

Nerfs spinaux: La motilité, la force générale, la marche, l'équilibre, la sensibilité n'offrent pas d'anomalies. Réflexes patellaires présents. Pas de réflexe de Babinski.

Etat psychique: La patiente parle correctement. Elle sait son nom, son âge, son domicile, le nom de ses sœurs; elle répond souvent: «Je ne sais pas». Elle peut additionner 2 & 2, 2 & 3, mais c'est tout. Elle a une mémoire relativement bonne. Elle mange seule. Elle est enjouée, très vive, quelquefois bruyante, parle volontiers. Elle est obligeante & s'intéresse aux travaux de l'hôpital. A table elle s'occupe de la sonnerie. Elle s'amuse de préférence avec des cubes pour constructions; elle dessine & s'exerce à modeler, mais sans succès. Elle est émotive & pleure facilement. Elle remercie, elle souhaite le bonsoir &c. . .

Réaction de Wassermann négative. Sang: hémoglobine, 73; globules rouges 3,970,000; leucocytes, 7,400. Numération différentielle: neutrophiles, 60; lymphocytes, 39; éosinophiles, 1 %. Calcium du sang: 10.9 mg.%. Glycémie: 83 mg.%. Réaction de sédimentation: 14 & 29 mm.

Examen radiographique du squelette: «Le squelette de la main présente un développement en rapport avec l'âge de la patiente. Pas d'indices d'extra-épiphyses. — Les apophyses transverses de la 7^e vertèbre cervicale ont de gros prolongements qui atteignent la première côte. Côte cervicale des deux côtés. Les clavicules sont normalement développées. — Au crâne on remarque un aplatissement de la calotte crânienne en arrière. Les os de la voûte du crâne sont plus minces qu'à l'état normal & leur teneur calcique semble un peu diminuée. La grande fontanelle n'est pas fermée: en projection frontale il y a 4 c. d'écart entre les bords osseux. Légère saillie de la grande fontanelle, ce qui indique une augmentation de pression. Pas d'espaces vides dans les sutures. En haut de l'écaille de l'occipital existe un os wormien. Les impressions digitales sont fort apparentes. Selle turcique de dimensions & de calcification normales. La gouttière basilaire (clivus) offre l'obliquité usuelle. Deux ou trois zones amincies en arrière de l'apophyse mastoïde montrent qu'en ce point la fontanelle n'est pas oblitérée. Le trou optique droit paraît fort petit; à gauche, on n'en voit pas trace (une radiographie spéciale ne fut pas faite). Les trous déchirés postérieurs sont invisibles. — Germes dentaires présents & normaux. — Aucun indice d'hypertrophie du thymus.» (M. le Dr. SIMON).

Examen oto-rhinologique: «Les membranes du tympan sont enfoncées. Muqueuse nasale pâle, hyperplasiée; les cornets infé-

rieurs sont accolés à la cloison nasale. Fortes végétations adénoïdes remplissant le naso-pharynx.»

Examen ophtalmologique: »Du côté temporel, la papille droite a des limites fort nettes; du côté nasal, elle est d'un aspect un peu flou; par la stéréoscopie on voit une protrusion manifeste des parties nasales. Les vaisseaux ont une épaisseur & des sinuosités frappantes. La papille gauche est d'un aspect plus flou, plus diffus; elle offre une protrusion incontestable, mais peu prononcée; à son niveau également les vaisseaux sont épais & sinueux. Acuité visuelle: 0.1 au moins, mais probablement davantage.»

En novembre, la jeune malade subit une tonsillectomie; depuis ce temps elle respire beaucoup plus facilement, elle n'éprouve aucune incommodité nocturne & garde sa bouche moins souvent ouverte qu'auparavant.

Le 7. 12., elle est transférée à l'Hôpital des Séraphins (Serafimerlasarettet) pour y subir une opération décompressive du cerveau. L'opérateur (Dr OLIVECRONA) communique cette note: »La ventriculographie montrait une hydrocéphalie assez insignifiante avec élévation modérée de la pression. On ne put procéder à l'opération en raison de la mauvaise respiration, dès que la narcose eut commencé.»

Suite de l'observation. Depuis l'été 1931 l'acuité visuelle s'est notablement affaiblie &, depuis août 1932, la patiente est à Lund comme pensionnaire de l'Institut des Aveugles; elle s'y porte du reste fort bien. Elle est devenue capable d'exécuter des travaux manuels simples, tels que le tissage & la broderie au crochet. Rougeole durant l'automne 1932. Cette enfant n'a toujours pas de dents.

Obs 4. Inga, 4 ans (née le 10. 4. 26). Nourrie au sein pendant quatre mois. La croissance s'est opérée fort lentement, sinon au cours de l'an dernier où les progrès ont été plus rapides; il en est résulté que cette enfant peut presque rivaliser avec ses autres sœurs. Bon appétit. Au début, la chevelure était assez abondante, mais, à un an, elle commence à s'éclaircir & les cheveux se mettent à tomber. Hernie ombilicale depuis la naissance. A 1 an, la patiente commence à marcher. Elle ne s'est mise à parler que l'été dernier; elle parle du reste mal, avec des phrases incomplètes. Elle joue avec les autres enfants; mais elle est d'humeur vive; elle a été pourtant d'un élevage facile; autrefois elle était grognon, ce qui tenait peut-être à des maux de tête, car la fontanelle était très tendue: la patiente se dressait alors brusquement dans son lit & se mettait à pleurer. Depuis

quatre semaines la mère croit avoir observé du tremblement de l'œil droit. Aucune des maladies habituelles à l'enfance. Pas de transpirations. Présentée à un médecin au printemps 1929, la petite malade ne fut soumise à aucun traitement.

Etat actuel (21.10.30). La constitution générale est inférieure à celle d'un enfant de cet âge. Bon embonpoint; téguments assez fermes. Etat général bon. Taille: 90 c.; longueur des bras étendus en croix: 83,5 c.; distance de l'épine iliaque antérieure & supérieure à la malléole externe: 40 c. Distance du sinciput à l'ombilic, 40 c., de l'ombilic au sol, 50 c. Périmètre céphalique, 50 c., cervical, 27 c., thoracique, 50,5 c., abdominal, 54 c. Poids: 14,9 kg.

La peau est unie, rosée, florissante & chaude; elle n'est ni trop sèche ni grasse. Les mains & les pieds semblent épaissis; on peut en soulever la peau & y faire un pli qui s'efface ensuite rapidement. Ebauche d'épicanthus des deux côtés. Le sommet de la tête est chauve: on n'y trouve qu'un rare duvet blond. Les sourcils & les cils sont très faiblement développés. Rien de spécial aux ongles.

Le corps thyroïde ne se perçoit pas avec certitude au palper.

Les articulations ont une amplitude de mouvements exagérée. Genu valgum double.

Squelette: Crâne d'hydrocéphale; il est d'un volume frappant en comparaison de la face. Les os de la face sont imparfaitement développés; il n'y a qu'une ébauche d'angle maxillaire à la mâchoire inférieure; le menton est très court. Diamètre occipito-frontal: 170 mm. Diamètre bipariétal: 140 mm. Index céphalique: 0,83. Les bosses frontales & la région occipitale sont fort saillantes. La grande fontanelle mesure 8 c. sur 9 c. La partie antérieure de la suture sagittale est ouverte. La petite fontanelle est fermée. Les deux fontanelles externes & postérieures sont ouvertes; celle du côté droit offre à peu près les dimensions de l'ongle du petit doigt. Racine du nez large & déprimée. Cou proportionné. Clavicules présentes. Rien de spécial pour le thorax, le bassin & le rachis.

Les doigts sont courts & épais; ils se tiennent généralement écartés. Pas d'orteils surnuméraires. Les mains semblent plus grandes que de juste; elles sont même grandes quand on les compare à celles des sœurs de la patiente.

Cœur & poumons: rien d'anormal.

Vaisseaux sanguins: réseau veineux largement développé sur le crâne. Le pouls cérébral s'entend.

Cavité buccale: la lan gue est un peu grosse; elle a une tendance à se projeter hors de la bouche; la lèvre inférieure

est épaisse, en éversion; la bouche est d'ordinaire ouverte. Les dents manquent. Voûte palatine excavée; l'isthme du gosier paraît étroit. Les amygdales ne semblent pas hypertrophiées. Il existe sans doute une forte obstruction nasale & la respiration est ronflante.

Ventre fortement saillant, indolent. Hernie ombilicale du volume d'une noisette. Le foie & la rate ne se sentent pas au palper.

Nerfs crâniens: L'acuité visuelle paraît bonne. Pupilles égales, moyennement dilatées, réagissant franchement à la lumière. Nystagmus insignifiant à l'œil droit. Pas de parésie faciale. Audition bonne. Sécrétion salivaire normale.

Nerfs spinaux: Rien de notable du côté de l'appareil moteur & de la force en général. La patiente se tient debout ou marche, sans qu'on remarque aucune anomalie. Réflexes plantaires présents. Pas de réflexe de Babinski.

L'état psychique ne semble pas en rapport avec l'âge de la jeune patiente qui donne l'impression d'être arriérée. Elle est gaie, alerte, passablement vive, aimable & complaisante. Elle joue avec ses sœurs. Elle s'efforce de parler, mais son langage n'est pas formé; elle lance seulement quelques mots ou quelques idées sans lien, par exemple, «poupée», «papa est maintenant à la maison», «ne pas fermer la porte»; pour le reste elle ne fait guère que balbutier. Elle a besoin d'être aidée pour manger. Elle demande à uriner. Elle imite beaucoup ses sœurs aînées. Son état psychique est plutôt celui d'un enfant de deux ans.

Réaction de Wassermann négative. Sang: hémoglobine, 75; globules rouges, 4,370,000; leucocytes, 6,300. Calcium du sang: 10.8 mg.%. Glycémie: 67 mg.%. Réaction de sédimentation: 17 & 47 m. m.

Examen radiographique du squelette: »Au niveau de la 7^e vertèbre cervicale les apophyses transverses se prolongent des deux côtés; ébauche de côtes cervicales, mais il n'en existe pas de complètement formées. Les clavicules offrent une apparence normale. — La grande fontanelle est ouverte; la distance entre ses rebords osseux est, d'avant en arrière, de 10 c., dans le sens transversal, de 2.8 c. Les différentes sutures peuvent de suivre facilement, mais elles n'offrent pas un élargissement pathologique. La calotte crânienne, d'épaisseur inférieure à la normale, présente également une moindre teneur calcique. Plusieurs os wormiens existent à la partie supérieure de l'écaille occipital. Léger enfoncement de la base du crâne au voisinage du trou occipital. La selle turcique est de forme, de dimensions & de calcification normales. La direction de la gouttière basilaire de l'occipitale (clivus) est normale. Sur une radiographie on voit le trou optique qui paraît de dimensions appropriées. Germes dentaires normaux. — A la

main, l'extrémité distale du premier métacarpien présente l'ébauche d'une pseudo-épiphyse. Le développement des os répond à l'âge d'environ 5 ans. Les noyaux d'ossification existent pour cinq os du carpe. Rien n'indique que le thymus soit hypertrophié.» (M. le Dr. SIMON).

Examen oto-rhinologique: »Les membranes du tympan sont enfoncées. Muqueuse nasale pâle, hyperplasiée. Les cornets inférieurs sont appliqués contre la cloison nasale. Pas de respiration nasale. Fortes végétations adénoïdes.»

Examen ophtalmologique: »La papille droite est atrophiée. La gauche présente du côté nasal un œdème qui détermine une protrusion de la papille & s'accompagne d'une assez forte dilatation veineuse: l'image est celle d'une stase papillaire au début. En raison des difficultés de l'examen on ne peut exclure avec certitude les nerfs myéliniques. L'acuité visuelle paraît meilleure que chez les sœurs. Toutefois elle ne peut être mesurée d'une façon précise.»

Suite de l'observation. En novembre l'enfant subit une tonsillectomie, mais la gêne respiratoire n'en est nullement modifiée. Elle demeure auprès de ses parents; en ce moment (novembre 1932) elle parle assez bien, d'une manière compréhensible, mais pas très correcte. Elle a bonne mémoire, même pour des événements assez anciens; elle se souvient, par exemple, de son séjour hospitalier, deux ans plus tôt. Les parents n'ont pas observé de diminution de la vue. La respiration est toujours extrêmement ronflante &, la nuit, la mère doit veiller sur l'enfant »dans la crainte qu'elle ne s'étouffe». — Rougeole en automne 1932. Les dents font toujours défaut.

A la lecture de ces observations on est frappé de leur ressemblance: on les dirait presque copiées les unes sur les autres. A de fort petites différences près tous ces enfants offrent les mêmes symptômes & l'on peut les résumer comme il suit.

Les quatre enfants, tous du sexe féminin, & âgés de 4 à 8 ans au moment de leur observation, sont issus de parents bien portants, mais consanguins. A leur naissance ces quatre petites filles avaient des cheveux, des sourcils & des cils, mais, au cours de leur première année d'existence, tout cet appareil pileux se raréfie & disparaît entièrement vers l'âge de deux ou trois ans, en laissant une tête chauve avec quelques fins cheveux isolés; cils & sourcils font aussi presque entièrement défaut. Ces fillettes se sont normalement développées sous le rapport du sens de l'équilibre & de l'état psychique; seule la

faculté du langage fut un peu en retard (elles n'ont parlé correctement que vers 4 ou 5 ans). Chez toutes, les grandes fontanelles sont demeurées plus ou moins ouvertes; la suture sagittale n'est pas complètement fermée. Aucune des patientes n'a de dents, mais la radiographie démontre la présence de germes dentaires. Elles ont des côtes cervicales & du genu



Ingegärd

Gunvor

Ingrid

Inga

Fig. 3.

valgum bilatéral. A l'inspection, elles ont toutes le même aspect (fig. 3): figure petite en comparaison du crâne volumineux, un peu hydrocéphale & nettement brachycéphale; sur le sommet de la tête chauve, réseau de veines fortement dilatées; régions frontale & occipitale saillantes; paupières gonflées, racine du nez large & enfoncée, bouche le plus souvent ouverte avec une grosse langue qui se projette facilement au dehors; respiration ronflante; voûte palatine excavée; amygdales hypertrophiées. Toutes présentent une hernie ombilicale & des ar-

ticulations digitales d'une souplesse exagérée. Toutes ont une atrophie plus ou moins prononcée du nerf optique; trois ont du nystagmus. Elles sont en retard sous le rapport de la taille & du poids. L'état psychique est normal. L'examen du sang montre une légère anémie du type secondaire, ainsi qu'une exagération de la réaction de sédimentation, mais, à jeûn, les valeurs du calcium & du sucre du sang sont normales. Réaction de Wassermann négative dans tous les cas. Pas d'anomalies perceptibles du côté du corps thyroïde & des organes internes. — D'après l'anamnèse, la seconde de ces quatre sœurs eut du strabisme à quatre reprises & une parésie faciale (centrale?) à deux reprises, symptômes qui firent défaut chez les autres. Elle mourut subitement à l'âge de 8 ans, sans avoir présenté de troubles morbides antérieurs & sans cause apparente (l'autopsie n'ayant elle-même rien découvert).

Avec leurs altérations crâniennes typiques ces faits pourraient fort bien être classés dans le groupe de la dysostose cléido-crânienne, mais, en raison de l'absence de défauts claviculaires, il conviendrait plutôt de les rapprocher des *formes frustes* de cette maladie. On pourrait même les qualifier de *dysostoses crâniennes*. De pareils faits, — avec clavicules normalement développées — ont été précédemment décrits par WULFF, VILLARET & FRANCOZ, HULTKRANTZ, BERGMEISTER, RAUBITSCHKE, LA CHAPELLE, EVANS, YTTREI. Plusieurs de ces auteurs ont observé dans une même famille ou dans un groupe de frères & sœurs l'existence simultanée de cas avec & de cas sans anomalies claviculaires; c'est là une preuve de la parenté génétique des deux formes.

Dans les observations que nous avons présentées plus haut on rencontre pourtant plusieurs symptômes qui sont rares ou n'ont pas encore été signalés dans la maladie en cause.

En premier lieu, il convient de relever cette circonstance assurément digne d'attention que les parents étaient cousins germains. Il y a déjà là une indication bien nette de l'origine germinale de l'affection. Dans la littérature médicale nous n'avons trouvé que deux observations de ce genre. VILLARET & FRANCOZ relatent l'histoire d'une famille où la mère & ses

trois enfants étaient atteints par la maladie & où les parents de la mère étaient cousins germains. Le père & le grand père paternel étaient de plus des alcooliques. La mère & les deux aînés de ses enfants offraient des malformations combinées du crâne & des clavicules; mais le plus jeune enfant n'avait que des déformations crâniennes. BINSWANGER décrit un cas du type de HURLER chez un garçon de 4 ans né de père & mère bien portants, mais apparentés. L'auteur n'indique pas le degré de leur contanguinité, mais il est probable qu'ils étaient cousins germains.

Si nous lisons attentivement l'anamnèse de la famille chez nos patientes nous constatons que les parents eux-mêmes n'étaient pas entièrement exempts des stigmates de la dysostose: la mère avait de petites côtes cervicales & deux de ses incisives n'étaient pas sorties. De plus, il existait des malformations du squelette dans sa famille: sa grand-mère maternelle et une tante maternelle étaient peut-être des acromégaliques. Le père avait une déformation claviculaire légère, mais évidente. Enfin, chez le père & la mère, les articulations phalangiennes jouissaient d'une amplitude exagérée de mouvements & l'on retrouvait cette particularité chez leurs pères respectifs qui étaient frères. Cette hyperflexibilité articulaire est l'expression de ce qu'on appelle une diathèse conjonctive & pourrait au besoin être rapprochée de ce fait que la dysostose cléido-crânienne s'en prend justement aux os qui se forment aux dépens du tissu conjonctif.

L'atrophie du nerf optique, associée à une cécité plus ou moins grave, est peut-être encore un des plus rares symptômes de la maladie. HEUYER & BACH mentionnent un enfant atteint de dysostose cléido-crânienne & dont la capacité visuelle était en voie de diminuer depuis l'âge de deux ans; à 4 ans il présentait une atrophie optique bien nette. C'est le seul fait analogue que nous ayons trouvé dans la littérature médicale. Dans nos observations la cause de l'atrophie du nerf optique n'est pas absolument certaine. Deux hypothèses se présentent à l'esprit. On peut supposer tout d'abord qu'il se produisit un rétrécissement des trous optiques en raison de la défor-

mation des os & que la compression des nerfs optiques en fut la conséquence. A vrai dire, cependant, les radiographies ne fournirent aucun argument en faveur de cette hypothèse. Aussi est-il bien regrettable que la fillette autopsiée n'ait pas été examinée plus attentivement à ce point de vue. On peut incriminer alors, — & c'est l'hypothèse la plus vraisemblable —, l'augmentation de la pression intracrânienne; dans le cas où une autopsie fut pratiquée, cette augmentation se trahissait par l'aplatissement des circonvolutions cérébrales & put déterminer l'atrophie du nerf optique. La stase papillaire en voie de développement à l'œil gauche de la plus jeune sœur vient aussi à l'appui de cette seconde hypothèse.

Mais ce qu'il y a de plus remarquable dans nos observations & ce qui en fait jusqu'ici des exemplaires uniques, c'est le réseau veineux développé sur le crâne & l'absence de cheveux: ce double symptôme existait chez nos 4 patientes.

La supposition la plus vraisemblable est que le premier de ces symptômes était dû à la compression des veines de la base du crâne. Où siégeait l'obstacle? Il est impossible de le dire. Dans la dysostose, d'après HULTKRANTZ, les trous déchirés postérieurs (foramina jugularia) sont souvent plus étroits qu'à l'état normal, mais, chez nos patientes, nous ignorons si l'obstacle existait au niveau des trous déchirés postérieurs eux-mêmes ou plus haut (au-dessus du point de division de la veine jugulaire interne). L'examen radiographique ne fournit aucun renseignement sur la dimension des trous déchirés postérieurs; &, par suite de ses lacunes, l'autopsie pratiquée nous laisse dans l'ignorance sur les caractères de cet orifice, de même que sur l'état des veines intra-crâniennes, — notamment des grands sinus veineux de la dure-mère —: nous ne savons point s'ils étaient dilatés &, par conséquent, s'ils participaient à la stase.

Quant à la chevelure, HULTKRANTZ dit bien que 5 de ses patients (une mère & ses quatre enfants), étaient «pauvres» de cheveux, mais sur la photographie de la mère & de ses trois aînés on voit au contraire d'abondantes chevelures. Chez une fillette de 12 ans, BERGMEISTER a observé des alopecies

locales, limitées aux parties ouvertes des sutures & AUBRY décrit un fait similaire sous le nom d'«alopécie suturale». La patiente de RAUBITSCHKEK avait des cheveux »rares, fins, n'ayant que la moitié de leur longueur», mais il s'agissait d'une femme de 55 ans; le symptôme n'a donc ici qu'une valeur bien médiocre. Que si l'on regarde les photographies des publications concernant la dysostose, on s'aperçoit que tous les malades représentés se distinguent par une chevelure passablement fournie. — Comme nous savons justement que la croissance des cheveux est une fonction dépendant du système endocrinien & comme nous avons toute raison de penser que, chez nos malades, l'alopécie était un symptôme relevant de leur état morbide, il y a dans ce fait un nouvel argument en faveur de notre opinion sur la genèse endocrinienne de la maladie. Le développement physique ultérieur de nos patientes (si elles continuent à vivre) ne manquera pas non plus d'offrir un grand intérêt, notamment à l'époque de la puberté, car l'influence spéciale qu'exerce la fonction ovarienne sur la croissance du système pileux peut nous servir de fil conducteur dans la détermination de la pathogénie.

Résumé.

Après un historique & une description de la maladie, les auteurs du présent travail relatent 4 observations de dysostose crânienne survenue chez 4 sœurs d'âge compris entre 4 & 8 ans. Ces enfants étaient nées de parents bien portants, mais consanguins. Les quatre observations sont presque identiques & se caractérisent par des déformations crâniennes typiques; en échange, il n'existait pas d'anomalies claviculaires. Les jeunes patientes offraient en outre quelques symptômes qui ne figurent généralement pas dans le tableau de la maladie: l'atrophie des nerfs optiques, une alopécie totale & un gros réseau de dilatations veineuses au niveau du crâne.

Indications bibliographiques.

- APERT, Bull. et Mém. de la Soc. méd. d. Hôp. de Paris 23, 1906, 1310.
 AUBRY, cité d'après SCHÜLLER.
 BERGMEISTER, cité d'après SCHÜLLER.
 BINSWANGER, Münch. med. Wsch. 76, 1929, 439.
 BREHME, Z. f. Khk. 46, 1928, 401.
 COUVELAIRE, J. de Physiol. et de Pathol. gén. 1, 1899, 842.
 CROUZON, Presse méd. 20, 1912, 737.
 DE BRUIN, Act. Pæd. 5, 1926, 280.
 DZIERZYNSKY, Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. 20, 1913, 547.
 EVANS, Brit. Med. J. 1, 1914, 195.
 FITCHET, J. of Bone a. Joint Surg. 27, 1929, 838.
 GADELIUS, Nord. Med. Ark. 48, 1915, II: 1: 5.
 GROSS, J. de Neurol. et de Psych. 29, 1929, 480.
 HEUYER & BACH, Presse méd. 88, 1929, 1402.
 HULTKRANTZ, Z. f. Morph. u. Anthropol. 11, 1908, 385.
 HURLER, Z. f. Khk. 24, 1919, 220.
 JANSEN, Mschr. f. Khk. 22, 1922, 688.
 JOSEFSON, cité d'après HULTKRANTZ.
 KLAR, Z. f. orthop. Chir. 15. 1905—06, 424.
 KLINKE & PAHLKE, Arch. f. Khk. 91, 1930, 46.
 KRABBE & FOGED, Bibl. f. Læg. 116, 1924, 600.
 LA CHAPELLE, Dysostose cléido-crânienne héréditaire. Thèse de Leyde 1918.
 LANGE, cité d'après KLINKE & PAHLKE.
 LANGMEAD, Proc. Roy. Soc. Med., Sect. Dis. Childr. 10, 1916—17, 1.
 MALMBERG, Act. Pæd. 12, 1932, 291.
 MARIE & SAINTON, Revue Neurol. 6, 1898, 835.
 NETTESHEIM, Mschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 72, 1926, 159.
 PFAUNDLER & SCHLOSSMANN, Handb. d. Kinderheilk., 1931, I, 696.
 POMMER, Verh. d. dtseh. path. Gesellsch. 9, 1905, 312.
 RAUBITSCHKE, Beitr. z. path. Anat. 61, 1915—16, 131.
 SCHEUTHAUER, Allg. Wiener med. Zeitung 16, 1871, 293.
 SCHÜLLER, Fortsch. a. d. Geb. d. Rtgstr. 23, 1915, 12 och 34, 1926, 1014.
 —, Röntgendiagnostik der Erkrankungen des Kopfes. Wien & Leipzig 1912.
 SPRIGGS, Lancet 2, 1907, 1599.
 VILLARET & FRANCOZ, Nouv. Iconogr. de la Salpêtr. 18, 1905, 302.
 WERNSTEDT, Norsk mag. f. lægevid. 91, 1930, 1074.
 WULFF, Dtsch. med. Wsch. 27, 1901, 69 (Vereinsbeilage).
 YTTRI, Norsk mag. f. lægevid. 81, 1920, 129.

(MITTEILUNG AUS DEM KINDERHOSPITAL »FUGLEBAKKEN«,
KOPENHAGEN. CHEF: DR. MED. V. POULSEN.)

Eine kritische Bewertung und Verbesserung der Langer- schen Mikro-Blutsenkungsmethode sowie eine verglei- chende Untersuchung über die entsprechenden Werte nach der Mikromethode und nach Westergreens Methode.

Von

A. ELDAHL.

Einleitung.

Es gibt eine Blutsenkungsmethode — die Langer'sche Mikrosenkungsmethode genannt — die besonders für Untersuchungen an Kindern geeignet ist. Man braucht nämlich nicht, wie es nach Westergreen's Methode der Fall ist, 2 cm³ Blut aus einer Vene zu entnehmen, was bei kleinen und unruhigen Kindern eine ziemlich unangenehme und schwierige Arbeit sein kann. Nach Langer's Methode genügen ein paar Tröpfchen Blut aus dem Ohrläppchen wie bei den üblichen Hämoglobinbestimmungen.

Letztere Methode ist an einigen Kinderspitälern, z. B. am »Kinderhospital Fuglebakken«, wo sie in weitem Masse verwendet wird, die Standardmethode geworden; ihre Ergebnisse haben sich als ein ausgezeichnetes Hilfsmittel gegenüber diagnostisch schwierigen Fällen oder bei der Beobachtung des Verlaufes irgendeiner Krankheit, z. B. einer Kindertuberkulose, erwiesen.

Die Methode ist hier im Lande noch durchweg wenig bekannt, und da sie in der Kinderheilkunde besondere praktische Vorteile darbietet, hatte ich mir die Aufgabe gestellt,

die Methode zu beschreiben und ihr Verhältnis zum Westergreen'schen Verfahren näher zu erörtern. Kurz nach dem Niederschreiben dieses Artikels veröffentlichte JENS NORDENTOFT in »Ugeskrift for Læger« eine kleine Mitteilung, wo er verschiedene Mikromethoden, darunter auch LANGER's bespricht. Vorliegende Abhandlung enthält eine ziemlich umfassende Arbeit (etwa 200 vergleichende Blutsenkungsmessungen), und da sie die Untersuchungen NORDENTOFT's nicht nur ergänzen, sondern auch in gewissen Punkten korrigieren kann, habe ich mich nicht davon enthalten wollen, sie zu veröffentlichen.

Langer's Apparatur und Methode.

Es ist von praktischer Bedeutung erst die Langer'sche Apparatur und ihre Verwendung zu besprechen, teils der Vollständigkeit halber, teils um die Kritik, die wir später gegen diese Apparatur richten werden, leichter verständlich zu machen.

Man bedient sich kleiner Kapillärpipetten, die etwa 95 mm lang und am einen Ende etwas zugespitzt sind. 20 mm über der Spitze befindet sich ein Strich, der mit dem Buchstaben C bezeichnet ist, und von hier aufwärts befinden sich 25 Einteilungen mit einem Zwischenraum von 1 mm; der oberste der Teilstriche ist mit einer 0 bezeichnet, und nach unten gegen C hat man für jeden 5. Strich eine Zifferangabe gemacht; etwa 20 mm über dem Nullzeichen befinden sich ein mit B bezeichneter Strich.

Will man mit dieser Pipette eine Messung der Blutsenkung unternehmen, lässt man eine 3 %-ige Natriumcitratlösung in die Pipette bis zum Buchstaben C hineinlaufen, macht wie gewöhnlich einen kleinen Schnitt in das Ohrfläppchen des Patienten, hält die Pipette an das Bluttröpfchen und lässt nun die Citratlösung und das Blut bis zum Buchstaben B hinaufsteigen. Die Flüssigkeit in der Pipette wird nun auf eine Celluloidplatte, ein Uhrglas oder eine kleine Porzellanschale ausgepustet, wo man dann das Blut und die Citratlösung durch einfaches Umrühren mit der Pipettenspitze einige Sekunden

lang mit einander vermischt. Man hält dann die Spitze der Pipette an die Blutmischung und lässt sie in die Pipette bis zum Zeichen 0 hineinlaufen; mit einem Finger hält man ihre obere Öffnung zu, und sie wird dann in einem etwa 80 mm hohen und 6—8 mm weiten Reagenzglas, das in einem Stativ oder in einer Ausbohrung in einem Holzklotz steht, befestigt. Auf dem Boden des Glases befindet sich ein Tropfen Quecksilber, der ungefähr wie eine Art Pfropfen für die Pipette wirkt und ein Auslaufen des Bluts verhindert. Die Blutsenkung wird nach Verlauf einer Stunde abgelesen.

Ein Fehler bei der Langer'schen Apparatur.

Das genannte Verfahren hat einen Fehler, der einen ziemlich bedeutenden Einfluss auf die erreichten Ergebnisse ausüben kann. Es ist nämlich beinahe unmöglich, die Pipette in genau senkrechter Stellung zu befestigen. Dieses Verhältnis finde ich in keiner früheren Abhandlung erwähnt: JENS NORDENTOFT hat es auch in seiner Arbeit nicht genannt, und seine Aufmerksamkeit ist sicher nicht darauf gerichtet gewesen. Wenn man aber viel mit Blutsenkungsmessungen beschäftigt ist, kann man nicht umhin darauf aufmerksam zu werden, dass das Blut in einer schräg gestellten Pipette sich schneller senken wird als in einer Pipette, die genau senkrecht steht. Die geringste Abweichung von der senkrechten Stellung kann eine bedeutende Einwirkung auf die Senkungsgeschwindigkeit ausüben, worauf ich später zurückkommen werde. In der Langer'schen Apparatur muss die Pipette eine grössere oder geringere Neigung im Reagenzglas einnehmen, weil dessen Durchmesser grösser als derjenige der Pipette ist. Ausserdem wird das Reagenzglas sehr oft schräge im Holzklotz stehen, (a) weil das Loch im Klotz nicht tief genug ist, (b) weil es nicht genau senkrecht in den Klotz hineingebohrt ist, oder (c) weil es nicht einen Durchmesser hat, der dem Durchmesser des Reagenzglases genau angepasst ist. Die Gläser haben oft eine verschiedene Weite; ein Loch, das für das eine Glas passt, mag vielleicht für das andere Glas zu

gross oder zu klein sein. Eine Neigung des Reagenzglases kann vielleicht eine Neigung der Pipette im Reagenzglas kompensieren, kann aber andererseits auch eine solche Neigung vergrössern.

Verbesserung der Apparatur.

Ich habe in LANGER's Apparatur eine solche Änderung vorgenommen, dass man immer im Stande ist, die Pipette senkrecht zu befestigen. Wie aus Fig. 1 ersichtlich, wird die Pipette in einem kleinen »Fuss« befestigt, der aus einer zirkelrunden Platte mit einem senkrechten Zylinder, dessen Volumen genau für die Pipette passt, besteht. Der Fuss wird in einer Drehbank verfertigt, so dass der Zylinder genau senkrecht auf der Unterfläche des Fusses steht; der Boden des Zylinders ist geschlossen, und dort befindet sich ein Quecksilbertropfen, der die Pipettenspitze verschliesst; auf der inneren Wandung des Zylinders befindet sich eine Einkerbung, wodurch die Luft, wenn man die Pipette in den Zylinder hineinschiebt, entweichen kann; man vermeidet dadurch ein Aufsteigen der Blutsäule in der Pipette.

Der Fuss ist aus Ebonit verfertigt, denn Messing wird vom Quecksilber amalgamiert, und Stahl wird durch Blut und Wasser oxydiert.

Es lässt sich schwer beurteilen, wieviel die Neigung der Pipette im originalen Apparat von der lotrechten Linie abweicht; es wird die Abweichung aber nach einer groben Berechnung sicherlich oft zwischen 5° und 10° liegen.



Fig. 1 zeigt eine photographische Aufnahme von Langer's Mikrosenkungspipette in einem Ebonitfuss befestigt.

Die Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit bei Neigung der Pipette.

Um die Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit bei einer Neigung von 5° und 10° zu beurteilen, hat man eine Reihe von Untersuchungen unternommen; die Blutproben wurden einer Vene, genau wie nach WESTERGREEN's Methode, entnommen; man liess das Blut in 2 LANGER-Pipetten, die in einem Fuss von der oben genannten Art befestigt wurden, hineinfließen; der eine Fuss wurde senkrecht, der andere auf eine Unterlage, die eine Neigung von teils 5° , teils 10° hatte, gestellt; als schräge Unterlage kann man eine Apparatur, die aus einer ebenen Metallplatte — z. B. $300 \times 60 \times \frac{1}{2}$ mm gross — verwenden; sie hat in ihrem einen Ende eine Umdrehungsachse mit einer horizontal befestigten Platte von ähnlicher Grösse; das andere Ende der Platte ist mit einem Zeiger versehen, der sich über ein Metallband von der Gestalt eines Zirkelbogens bewegen kann; dieser Metallbogen ist in Graden eingeteilt; mit einer Schraube kann man die schräge Metallplatte am Bogen in jedem erwünschten Winkel zur Unterstützungsfläche befestigen. An einer Stelle der schrägen Platte befindet sich ein kleiner Klotz, der ein Heruntergleiten des Fusses verhindert.

Fig. 2 und 3 zeigen einigen Kurven, von denen A die Senkungsgeschwindigkeit einer senkrechten Pipette veranschaulicht; man hat die Kurven so gezeichnet, dass die Senkungsergebnisse in der schrägen Pipette an der Abszisse, während die entsprechenden Senkungen der senkrechten Pipette an der Ordinatenachse verzeichnet ist; jedesmal wenn sich das Blut 1 mm in der senkrechten Pipette gesenkt hat, hat man die Senkung in der schrägen Pipette abgelesen und die Werte in das Koordinatensystem eingezeichnet. Wären die Ergebnisse in beiden Pipetten ganz gleich gewesen, müsste die Kurve der punktierten Linie entsprechen; die Abweichungen von dieser Linie veranschaulichen also die Änderung in der Senkungsgeschwindigkeit, die durch eine Neigung der Pipette von 5° oder 10° erzeugt wird.

Die Kurven B und C wurden so gezeichnet, dass man 1 bis 2 Stunden lang jede 5. Minute die Senkung in der schrägen sowie in der senkrechten Pipette ablas; die Zeit wurde an der Abszissen-, die Senkung in mm an der Ordinatenachse

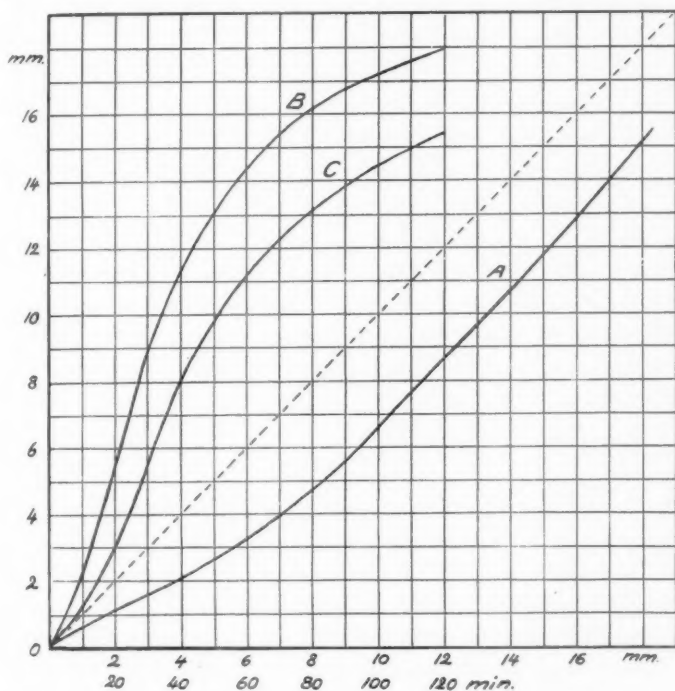


Fig. 2 zeigt das Verhältnis zwischen der Blutsenkungsgeschwindigkeit in einer senkrechten und einer schräg gestellten Mikropipette. Die schräge Pipette hatte eine Neigung von 5° (über das Aufzeichnen und die Bewertung der Kurven siehe Text).

angegeben. B zeigt die Senkung in der senkrechten, C diejenige der schrägen Pipette an.

Die beiden Kurven sind ganz interessant; sie zeigen, dass der Unterschied zwischen den beiden Geschwindigkeiten kein konstanter ist, sondern sich mit der Zeit ändert; der Unter-

schied steigt bis zu einem gewissen Maximum, um dann wieder abzunehmen.

Die Kurven B und C in den beiden Figuren (und in einer Serie entsprechender Kurven) zeigen, dass der Unterschied teils

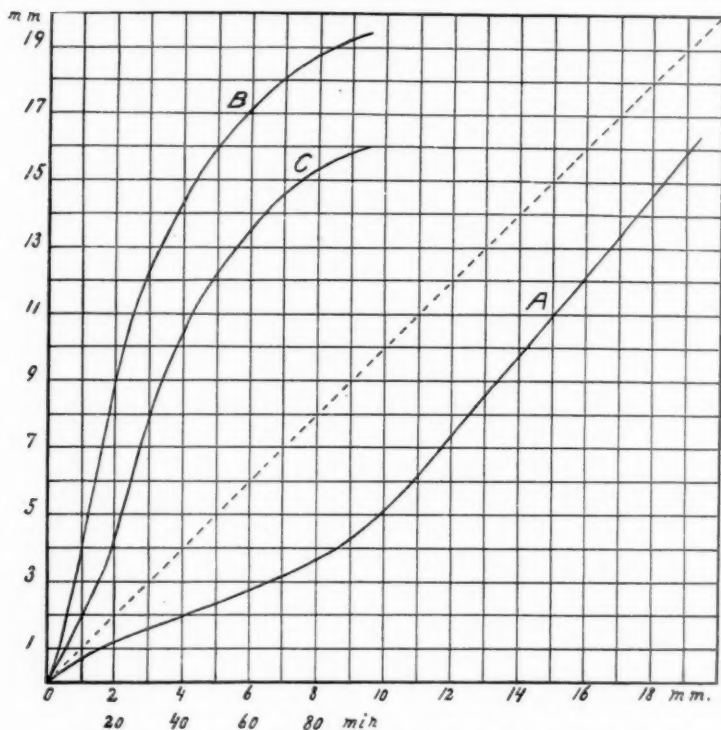


Fig. 3 zeigt Kurven von derselben Art wie in Fig. 2; die Neigung der schrägen Pipette war hier 10° .

von der Neigung, teils von der »reellen« Senkungsgeschwindigkeit abhängig ist; je höher diese Werte sind, desto grösser ist der maximale Unterschied, und desto früher tritt er ein. Man kann demnach die Beobachtung machen, dass eine Blutprobe, die 5° neigt, und eine andere mit einer Neigung von 10° nach Verlauf einer Stunde genau dieselbe Steigerung

der Senkungsgeschwindigkeit im Verhältnis zur Senkung in entsprechenden senkrechten Pipetten darbieten können; der maximale Senkungsunterschied ist in dem einen Fall (Blut mit grösserer Senkungsgeschwindigkeit) zu diesem Zeitpunkt gerade im Begriff wieder geringer zu werden, während er im anderen Fall (Blut mit geringerer Senkungsgeschwindigkeit) sich noch auf seinem Gipfel hält, um erst später wieder zu fallen.

Variationen in dem Volumen der Pipetten.

Betrachtet man die verschiedenen Pipetten, fällt es einem gleich auf, dass ihre lumina scheinbar von recht verschiedener Grösse sind. Um zu erfahren, wie gross die Schwankungen im Raumgehalt verschiedener Pipetten sein können, hat man das Volumen von 10 willkürlich ausgewählten Pipetten gemessen. Mittels einer bestimmten Apparatur und nach einem bestimmten Verfahren, dessen nähere Erörterung zu weit führen würde, ist es gelungen, die Pipetten mit grösster Genauigkeit bis zu den Zeichen C, 0 und B mit Quecksilber zu füllen. Das Quecksilber wurde dann auf einer Wage, die ein direktes Ablesen von Grössen von $\frac{1}{10}$ mgr gestattet, gewogen, und aus den gefundenen Werten hat man die verschiedenen Volumina berechnet (es wurden jedesmal 3 Bestimmungen gemacht, deren Mittelzahl im untenstehenden Schema verzeichnet ist).

Die Volumina verteilen sich in 2 Gruppen, die anscheinend 2 verschiedenen Verfertigungsserien der Pipetten entsprechen. Will man die Abhängigkeit der Senkungsgeschwindigkeit von den Volumenunterschieden untersuchen, ist eigentlich nur die Variationsbreite von Interesse; es wird deshalb nur das grösste Volumen in derjenigen Gruppe, wo die Volumina die grösste Durchschnittszahl haben, und das kleinste Volumen in der anderen Gruppe mit der niedrigen Durchschnittszahl angegeben.

Raumgehalt bis zu den Zeichen	B	0	C
1.	0,0815	0,0524	0,0161 cm ³
2.	0,1236	0,0798	0,0229 cm ³

Es handelt sich also um einen ziemlich bedeutenden Unterschied; man muss ungefähr 50 % zum Raumgehalt 1 B legen, um den Raumgehalt 2 B zu bekommen. Rechnet man aus, in welchem Verhältnis Citratlösung und Blut in den beiden Pipetten gemischt werden, findet man 1. 1 : 4,006 und 2. 1 : 4,039; der Unterschied ist also so gering, dass er ohne jede praktische Bedeutung ist. Um zu beurteilen, ob einem solchen Volumenunterschied irgendwelche Bedeutung für die Senkung in den beiden Pipetten zukommt, hat man dasselbe Blut in beiden Pipetten einlaufen lassen, und es zeigt sich dann, dass die Senkungsgeschwindigkeit in beiden fast ganz gleich ist. In einigen Fällen fand man nach Verlauf einer Stunde die Senkung in der weiten Pipette 1 mm grösser; aber ein Unterschied von mehr als 1 mm hat man bei sämtlichen Untersuchungen nicht finden können.

Das Verhältnis zwischen der Senkung in Westergreen's und in Langer's Pipetten.

Da es von hervorragender Bedeutung wäre, das Verhältnis zwischen der Senkungsgeschwindigkeit in den beiden Arten von Pipetten in seinen Einzelheiten näher kennen zu lernen, hat man eine grosse Zahl von vergleichenden Messungen zur Klärung dieses Verhältnisses gemacht; sie wurden so ausgeführt, dass man wie gewöhnlich 2 cm³ Citratblut einer Vene entnimmt und das Blut dann teils in eine WESTERGREN-Pipette, teils in eine LANGER-Pipette einlaufen lässt, die Bestimmung der Blutsenkung wurde dann nach einer Stunde gemacht; die Werte sind in ein Koordinatensystem mit der Senkung in WESTERGREN-Pipetten als Abszisse und der Senkung in LANGER-Pipetten als Ordinatenachse eingezeichnet worden. Zwischen den verschiedenen Punkten hat man eine ausgeglichene Kurve, die in Fig. 4 abgebildet ist, gezeichnet, sie ist als der Mittelwert des betreffenden Verhältnisses anzusehen.

JENS NORDENTOFT hat etwa 50 vergleichende Messungen gemacht; wenn man seine Ergebnisse mit den unsrigen in der

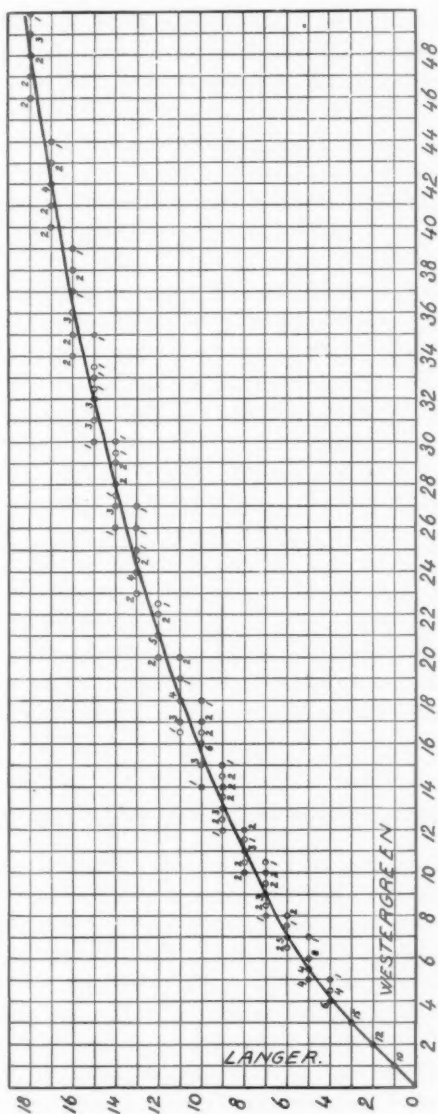


Fig. 4 zeigt das Verhältnis zwischen der Senkung in Westergreen's und in Langer's Pipetten. Die Senkung in Langer's Pipette wird in der Ordinatenachse, die entsprechende Senkung in der Westergreen'schen Pipette in der Abszisse angegeben.

Fig. 4 vergleicht, sieht man, dass er im Verhältnis zu denselben WESTERGREEN-Werten eine etwas höhere LANGER-Senkung als wir in der Kurve Fig. 4 findet. Er schreibt ferner, dass die Senkungen, die man nach LANGER's Methode bekommt, »für exakt wissenschaftlichen Bedarf scheinbar zu schwankend sind«. Sowohl seine »Steigerung der Werte« sowie ihre Variabilität sind zweifellos darauf zurückzuführen, dass seine Pipetten nicht senkrecht gestanden, sondern eine verschiedene Neigung gehabt haben.

Noch ein Verhältnis, das bei der Ausführung vergleichender Messungen von Bedeutung ist, verdient erwähnt zu werden. Auf die Zahl der Minuten, die zwischen dem Einlaufen des Blutes in den beiden verschiedenen Pipetten verstreichen, muss man beim Ablesen der Senkung Rücksicht nehmen; denn im Laufe von 3—5 Minuten kann sich die Senkung erheblich verändern.

Die »normale« Senkung nach Langer's Methode.

Wenn man eine Senkung von 5 bei Männern und 11 bei Frauen als die Grenze des Normalen nach WESTERGREEN's Methode betrachtet, so wie es in GRAM's »Hämatologische Technik« angegeben ist, werden die entsprechenden normalen Senkungswerte nach LANGER's Methode 4, 5 und 8. Selbst rechnet er mit einem normalen Senkungswert von 10.

Eine Modifikation der Westergreen'schen Apparatur.

Wie erwähnt, hat man einen kleinen Ebonitfuss zum Befestigen der LANGER-Pipetten verfertigt. Es liegt nahe, die Westergreen'schen Pipetten in einem ähnlichen etwas grösseren Fuss, auf dessen Boden sich etwas Quecksilber zum unteren Verschluss der Pipette befindet, zu befestigen. Ich habe so ein paar Füsse verarbeiten lassen und habe bei allen den in diesem Artikel erwähnten Untersuchungen die WESTERGREEN-Röhren mit dieser kleinen Modifikation benutzt. Die Modifikation hat viele Vorteile; der Apparat nimmt nur einen ge-

ringen Platz ein, und seine Handhabung ist ganz einfach; der praktisierende Arzt gebraucht sich nur 1 oder 2 Röhren anzuschaffen anstatt des grossen und teuren Stativs mit 6 Röhren.

Resumé.

LANGER'S Mikrosenkungsmethode und Apparatur werden besprochen. Letztere hat den Nachteil, dass die Pipetten selten senkrecht stehen.

Untersuchungen mit Pipetten, deren Neigung genau 5° oder 10° von der lotrechten Linie abweicht, haben ergeben, dass die Senkungsgeschwindigkeit sogar bei einer Neigung von 5° mehrere mm grösser werden kann. Dieser Fehler lässt sich durch eine vom Verf. angegebene Apparatur vermeiden.

Der Raumgehalt einer Anzahl Pipetten wurde mit grösster Genauigkeit gemessen. Es ergab sich, dass derselbe 50 % variieren konnte; aber das Verhältnis zwischen Citratvolumen und Blutvolumen in den Pipetten war konstant. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Unterschiede im Pipettenvolumen keinen nennenswerten Einfluss auf die Senkungsgeschwindigkeit haben.

Es wurde eine grosse Zahl von vergleichenden Untersuchungen zwischen der Senkung in LANGER'S und in WESTERGREEN'S Pipetten nach einer Stunde unternommen. Das Ergebnis ist in ein Koordinatensystem eingezeichnet und durch die verschiedenen Punkte eine ausgeglichene Kurve gezogen worden, die zum Umrechnen der Senkungswerte von der einen zur anderen Methode dienen kann.

Literaturverzeichnis.

- HÖCHER, H.: Vergleichende Untersuchungen und eine Vergleichskurve über die Blutsenkung nach der Westergreen'schen Methode und der Mikromethode nach Langer u. Schmidt. Münchener med. Wochenschr. 78, 1931, S. 1556.
- LANGER u. SCHMIDT: Eine Mikromethode zur Bestimmung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit. Zeitschr. f. Kinderheilk. 41, 1926, S. 72.
- NORDENTOFT, J.: Mikrometoder til bestemmelse af blodsænkningshastigheden. Ugeskrift f. Læger. 94, 1932, S. 709.
- SCHIRLITZ, K.: Bemerkungen und Vorschläge zur Mikroblutsenkung nach Langer u. Schmidt. Münchener med. Wochenschr. 77, 1930, S. 356.

Säuglingsfürsorge und Säuglingssterblichkeit in Dänemark und Schleswig-Holstein.

Von

Sanitätsrat Dr. **PETER HANSSEN**, Kinderarzt in Kiel.

Im Jahre 1915 habe ich die Ursachen der niedrigen Säuglingssterblichkeit im Kreise Tondern¹ in der Zeitschrift für Säuglingsschutz untersucht. Da inzwischen durch den Frieden von Versailles ein Teil des Kreises an Dänemark abgetreten werden musste, hielt ich es für keine undankbare Aufgabe zu untersuchen, wie sich der Übergang eines Teiles des Kreises an ein anderes Land inbezug auf die Säuglingssterblichkeit, auf Geburtenzahlen, Stillhäufigkeit und Säuglingsfürsorge ausgewirkt hat. Der abgetretene Teil des Kreises unterscheidet sich in keiner Weise von dem Rest, welcher bei Deutschland verblieb (Südtondern). Der Bodenbeschaffenheit nach ist der ganze Kreis hauptsächlich Geest, nur ein kleiner Teil ist fruchtbare Nordseemarsch. Die Bevölkerung in beiden Teilen ist wohlhabend, die Landbevölkerung überwiegt, sie betreibt Ackerbau und Viehzucht. Bemerkenswert ist im Kreise der hohe Stand der Schafhaltung². In dem früheren Kreise Tondern, wurden vor dem Kriege 39,460 Schafe gehalten, an zweiter Stelle folgte damals in weitem Abstände der Kreis Husum mit 26,370 Schafen, an dritter Stelle der Kreis Eiderstedt mit 18,695 Tieren. Die einzigste grössere Stadt war früher im Kreise die jetzt dänische Stadt Tondern, sie hatte

¹ Juli.

² Seite 310.

1910 4,807 Einwohner, 1928 5,589, ist also stark gewachsen, grössere Orte im dänisch gewordenen Teil sind noch die Flecken Hoyer und Lygumkloster, ersterer hat an Einwohnerzahl verloren: Hoyer 1910 1,249; 1928 1,145 Einwohner, Lygumkloster 1910 1,599 Einwohner; 1928 1,724, also eine geringe Zunahme. Die gesamte Einwohnerzahl des Kreises betrug 1913 59,317, der dänische Teil 1929 (31. Dezember 1928) 39,159, der deutsche Teil hatte nach der letzten Volkszählung 1925 32,910, 1930 35,632 Einwohner.

Mehr als 2,000 Einwohner haben in dem jetzt dänischen Teil folgende ländliche Orte: Burkal 2,100, Skaerbeck 2,149 und Tinglev 2,407. Die Orte Hoyer und Lygumkloster werden als Flecken bezeichnet, die 3 letztgenannten Orte rechnen zur Landbevölkerung. Fast ebenso gross ist die Einwohnerzahl des deutsch gebliebenen Teils, er ist mit seinen jetzt 35,632 Einwohnern dem dänisch gewordenen Teil noch näher gerückt, da dieser durch Abtrennung von Landbezirken 1930 nur mehr 35,416 Einwohner zählte. Selbstverständlich sind die Einwohner in bezug auf Wohlhabenheit, Bevölkerungsdichte und Stillsitten auch nach der Abtretung ganz die gleichen geblieben, so dass ein Vergleich durchaus angebracht ist. Dadurch dass im Kreise Südtondern das Weltbad Westerland liegt, das im Sommer von 10,000den von Badegästen besucht wird, bekommt die Insel Sylt im Sommer einen fast städtischen Charakter, da auch mehrere Orte der Insel, wie Kampen und andere, besuchte Badeorte sind. Nach der letzten Volkszählung 1925 hatte Westerland 3,642, Wyk auf Föhr 2,782, Niebüll 2,695, Leck 1,444, Lindholm 1,091, Rødenäs 1,100 Einwohner.

Die Lebendgeburten-Zahl im Kreise *Südtondern*¹ hat seit 1921, also kurz nach beendetem Kriege von 26,1 auf 20,4 (1926) abgenommen, um 1928 eine geringe Steigerung zu erfahren, 22,4, und 1930 auf 20,6 % wieder abzunehmen. Die Säuglingssterblichkeit hat von 7,6 im Jahre 1924 auf 4,3 im Jahre 1930 abgenommen. Sie ist also ungefähr an der möglichen Niedrigzahl angelangt. Auch die Frühsterblichkeit im

¹ Vgl. Tabelle 1. .

1. Monat ist sehr niedrig, sie betrug 1928 nur 1,6 (auf 100 Lebendgeborene), 1930 allerdings wieder 2,7 trotz der niedrigeren Geburtenzahl. Sie steht erheblich unter dem Durchschnitt der Provinz. Was die Sterblichkeit in den ersten 10 Lebenstagen anbetrifft, so ist sie nur für die letzten 2 Jahre bekannt, es starben von 100 L.-Geborenen in den ersten 10 Tagen 1929 2,5; 1930 nur 1,8. Dabei sind die Stillzahlen noch gestiegen: 1930 betrugen sie 92,0, auch 1928, 1922 und 1921 hatten sie schon über 90 % der Entbundenen betragen. Am niedrigsten waren sie 1921 mit 85 % gewesen, es stand aber diese Zahl auch noch über dem Durchschnitt der Provinz Schleswig-Holstein. Vergleiche zu allen diesen Zahlen die Tabelle, welche ich der Güte des Herrn Kreismedizinalrats Dr. JACOBS in Niebüll verdanke. Über die Fürsorgemassnahmen schreibt derselbe:

»Was die Massnahmen der Säuglingsfürsorge angeht, so möchte ich kurz die Verhältnisse schildern, wie sie sich seit dem Jahre 1923, als ich in den Kreis kam, bis jetzt entwickelt haben und wie dieselben durchgeführt werden.

Wir haben unsere ganze Fürsorge und dementsprechend auch die Säuglingsfürsorge auf ein möglichst weitgehendes Zusammenarbeiten mit den Organen der freien Liebestätigkeit aufgebaut. Es bestehen im Kreise Süd-Tondern 30 Zweigvereine des vaterländischen Frauenvereines mit 26 Gemeindegewestern, d. h. eine Schwester auf 1,400 Einwohner, während in der Provinz das Verhältnis 1 ÷ 3,800 beträgt. Diese Schwestern nun sind die Träger unserer ganzen Fürsorge. Sie haben den Auftrag — und ich nehme auch an, dass im grossen und ganzen dieser Auftrag auch durchgeführt wird, — jeden neugeborenen Säugling in ihrer Gemeinde in den ersten 10 Tagen nach der Geburt aufzusuchen und sich zu überzeugen, ob er richtig gepflegt und ernährt wird. Immer wieder habe ich in den Schwesternversammlungen darauf hingewiesen, dass es ihre Pflicht sei, sich in ihrer Gemeinde für die natürliche Ernährung einzusetzen. In demselben Sinne wirkt auch die Leiterin unseres seit 1927 bestehenden Säuglingsheimes, die mehrfach gelegentlich der Schwesternversammlungen über die

Tabelle

Kreis Südtondern. —

Jahr	Einwohner- zahl	Gesamt- zahl der Gebore- nen	Gesamt- zahl der Lebend- geborenen	Zahl der Lebendgebo- renen auf 1,000 Ein- wohner %	Zahl der im 1. Le- bensjahre Verstor- benen	Auf 100 Lebend- geborene starben im 1. Lebens- jahre %
Spalte 1	2	3	4	5	10 ¹	11
1914	rund 67,000	—	1,648	24,6	123	6,8
1915	„ 67,000	—	1,442	21,4	—	—
1916						
1917						
1918						
1919	32,276	—	637	13,5	—	—
1920	32,276	—	779	24,3	—	—
1921	32,276	884	853	26,1	14(?)	—
1922	32,276	822	798	24,8	39	4,9
1923	32,276	804	773	23,8	53	6,8
1924	32,276	772	748	23,1	57	7,6
1925	32,910	821	799	24,3	44	5,5
1926	35,632	745	729	20,4	47	6,4
1927	35,632	778	754	20,9	54	7,2
1928	35,632	834	800	22,4	38	4,7
1929	35,632	761	741	20,9	39	5,3
1930	35,632	753	736	20,6	32	<u>4,3</u>
						5,85

¹ Die Spalte 10 umfasst alle im ersten Lebensjahr verstorbenen Säug-
linge, also auch die in Spalte 12 u. 14 angegebenen.

1.

(1914—1915 Kreis Tondern).

Zahl der im 1. Lebens- monat Verstor- benen	Auf 100 Lebend- geborene starben im 1. Monat %	Zahl der in den ersten 10 Tagen Verstor- benen	Auf 100 Lebend- geborene starben in den ersten 10 Tagen %	Zahl der verstorbe- nen Früh- geburten (Lebens- schwäche) im 1. Monat	Ganz ge- stillt	% Zahl der Ent- bun- denen %	Zwie- milch	Frem- de Milch
12 ²	13	14	15	16	17 ³	18	19	20
—	—	58	3,5	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	724	85	55	55 ⁴
—	—	—	—	—	726	90,9	43	43
—	—	15	1,9	—	704	91,0	53	53
—	—	—	—	—	640	85,5	46	41
—	—	—	—	—	698	87,2	54	31
—	—	—	—	—	645	88,4	41	27
21	2,7	—	—	—	667	88,4	64	64
13	1,6	—	—	—	733	91,6	28	28
24	3,2	19	2,5	16	664	89,6	29	27
20	2,4	13	1,8	7	677	92,0	16	24

² Dementsprechend ist in der Spalte 12 auch die Zahl der Spalte 14 enthalten.

³ Die Angaben dieser Spalte sind den Berichten der Hebammen entnommen, d. h. also, dass diese Zahl nur einer Statistik der ersten 10 Lebenstage entspricht.

⁴ 1921—1923 und 1927 sind die Zahlen für Zwiemilch und fremde Milch nicht zu trennen.

Ernährung und Pflege der Säuglinge gesprochen hat. Ferner haben wir eine sogenannte Wanderkiste angeschafft, die seit einigen Jahren im Winter zu Abendkursen auf dem Lande, unter Leitung der Gemeindeschwester unter Oberaufsicht der Säuglingsheimleiterin, verwandt wird. In unser Säuglingsheim nehmen wir nach Möglichkeit gerade uneheliche Mütter zur Entbindung und nach der Entbindung auf. Bei der Aufnahme müssen sich die Mütter schriftlich verpflichten, ein viertel Jahr bei ihrem Kinde zu bleiben und dasselbe zu stillen. Ferner werden im Säuglingsheim seit Jahren junge Mädchen in der Säuglingspflege ausgebildet, teils als Volontärin in einigen Wochen, teils als Schülerin in einem Jahreskursus, wofür wir jetzt die Berechtigung bekommen haben, Säuglingspflegerinnen auszubilden. Mit Genungtuung ist festzustellen, dass gerade frühere Schülerinnen unseres Heimes in Familien zur Säuglingspflege gesucht werden. Im Heim halte ich zweimal im Monat eine Säuglingsberatungsstunde ab, die naturgemäss nur Niebüll und der näheren Umgebung zu gute kommt. Selbstverständlich haben wir auch reichlich bei jeder Gelegenheit Merkblätter verteilt, und die Standesämter sind angewiesen, bei jeder Anmeldung einer Geburt, das A. B. C. der Mütter, herausgegeben vom städtischen Jugendamt Kassel, abzugeben. Im grossen und ganzen sind dies die Massnahmen, die für den Kreis Süd-Tondern in der Säuglingsfürsorge in Frage kommen.

Vielleicht ist es auch noch von Interesse, festzustellen, dass die Zahl der Hebammen im Kreise Süd-Tondern verhältnismässig hoch ist. Es kommen im Kreise auf eine Hebamme 1,560 Einwohner, in Schleswig-Holstein ist das Verhältnis $1 \div 2,690$. Auf jede Hebamme kommen im Kreis rund 32 Geburten jährlich. Die Zahl der unehelichen Geburten¹ war meist niedrig, auf Föhr St. Nicolas 1890—1919 2,4 %, St. Johannis 1,5 %, St. Laurentii 0,5. Auf Amrum 1890—1919 1,3 %.

Was die Anzahl der Schafe im Kreise angeht, so kann ich nur die Zahl der letzten Jahre angeben. Es waren im

¹ JENSEN. Die Nordfrisischen Inseln, S. 369.

Jahre 1929: 21,939 und im Jahre 1930: 23,770 Schafe im Kreise vorhanden.» (1892 im Kreise Tondern 58,592 Schafe).¹

Im Vergleich mit dem Kreise Südtondern betrachte ich die Verhältnisse in der Provinz *Schleswig-Holstein*². (Tabelle 2 und 3). Die Einwohnerzahl der Provinz ist 1930 nur um ein geringes grösser geworden nämlich 1,549,037, davon entfallen auf die Städte 851,718 (1928 843,087), auf das Land 697,319 (1928 695,065). Die Eheschliessungsziffer zeigt eine fallende Tendenz ($13,731 = 8,8 \text{ ‰}$, 1929 14,140; 1928 14,297), hieran sind die Städte mit 8,9 (1929 9,5, 1928 8,9) mehr beteiligt als das Land mit 8,8 ‰ (1929 8,8; 1928 8,8). Allerdings ist auch in Gesamtpreussen die Heiratsziffer von (1928 und 1929) 9,3 auf 8,9 im Jahre 1930 gefallen.

Geboren wurden in der Provinz Schleswig-Holstein 1930 26,267; 1929 26,850; 1928 27,979, das sind 16,9 auf 1,000 Einwohner. Lebend geboren wurden 25,461 (1929 25,939; 1928 27,068) $= 16,4 \text{ ‰}$ (1929 17,7; 1928 17,3) und zwar in den Städten 15,8 (1929 16,1; 1928 17,5) auf dem Lande 1930 17,3 ‰.

Das Absinken der Geburtenzahlen setzte sich demnach, wenn auch im verlangsamten Maasse³ fort, es betrifft mehr noch die Städte, trotzdem in diesen wie z. B. in Kiel und Altona die Geburtenzahl durch diejenigen Landbewohnerinnen, die sich in den städtischen Anstalten entbinden lassen, künstlich erhöht wird. Auch in Gesamtpreussen sank die Geburtenzahl von 19,2 (1928) auf 18,5 (1929), auf 18,0 im Jahre 1930. Doch ist in Gesamtpreussen der Geburtenabfall auf dem Lande stärker ausgeprägt als in Schleswig-Holstein.

Die Zahl der ehelich Geborenen verhielt sich zu den unehelichen 1930 wie 14,6 : 0,18, 1929 = 15,6 : 0,19; in den Städten 1930 wie 13,5 : 0,21 (1929 wie 14,7 : 0,23); auf dem Lande 16 : 0,14 (1929 wie 17 : 0,157) auf 1,000 Einw. berechnet. Hiernach verteilt sich das Absinken der Geburten ziemlich gleich-

¹ Die Heimat No. IV, S. 36.

² Vergl. MOEBIUS — Maass. Gesundheitliche Verhältnisse im Jahre 1930. Mitteil. f. d. Ver. Schl. Holst. Ärzte S. 260/1931.

³ Vergl. HANSEN. Die Abnahme der Geburtenzahlen. Arch. f. social. Hyg. 1913.

mässig auf eheliche und uneheliche, so dass die Abnahme der unehelichen Geburten nur eine scheinbare ist.

Die Zahl der Gestorbenen ist weiter zurückgegangen. 1930 starben in Schleswig-Holstein 10,7 % auf 1,000 Einwohner, in den Städten 12,5, auf dem Lande 8,6.

Im ersten Lebensjahr starben 1930	Stadt	Land	Zusammen
von den ehelich geborenen	889	728	1,617
	7,67	6,57	7,13 %
von den unehelich geborenen	236	111	347
	13,03	11,19	12,38 %
Insgesamt	1,125	839	1,964
	8,39	6,95	7,71 %

Die Säuglingssterblichkeit hat in der Provinz noch abgenommen und liegt um 0,8 % unter dem Durchschnitt der Säuglingssterblichkeit im preussischen Staat.

Tabelle 2.

1928 betrug die Säuglingssterblichkeit nach Kalendermonaten in Schleswig-Holstein:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Jahr
279	260	238	213	199	164	165	137	123	178	162	188	2,306

Tagesdurchschnitt

9	9	8	7	6	5	5	4	4	6	5	6	6
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Nach Altersmonaten

0—1	1—2	2—3	3—4	4—5	5—6	6—7	7—8	8—9	9—10	10—11	11—12	Jahr
1134	249	197	125	126	100	76	93	55	63	50	38	2306

Es kamen also die von mir¹ zuerst beschriebenen »Klippen« im 7.—8. und wieder im 9.—11. Monat deutlich zum Ausdruck.

¹ Zeitschrift f. Säuglingssch. März 1913.

Ganz ähnliche Zahlen fanden sich Z. B. in Mecklenburg¹ 1876—1905 auf dem Lande.

2,725 979 812 749 500 485 509 400 358 391 288 261 54,574

Tabelle 3.

Im Durchschnitt der Jahre 1910—1919 war die Reihenfolge der Kreise und Städte:

Eheliche		Uneheliche
1. Tondern	7,8	1. Tondern 18,0
2. Hadersleben	8,32	2. Eiderstedt 18,8
3. Sonderburg	8,8	3. Apenrade 19,5
4. Husum	9,4	4. Stormarn 20,0
5. Flensburg	9,45	5. Lauenburg 22,0
6. Apenrade	9,48	6. Kiel 22,26
7. Eiderstedt	10,6	7. Provinz 22,7
8. Ploen	11,1	
9. Kiel	11,15	
10. Provinz	11,5	

Reihenfolge 1922:

Eheliche		Uneheliche
1. Südtondern	6,6	1. Eiderstedt 9,5
2. Eiderstedt	6,8	2. Südtondern 10,8
3. Pinneberg	7,1	3. Eckernförde 15,9
4. Bordesholm	7,8	4. Flensburg 16,81
5. Segeberg	8,1	5. Lauenburg 18,0
6. Schleswig	8,1	6. Pinneberg 20,1
7. Stormarn	8,3	7. Segeberg 20,8
8. Husum	8,7	8. Stormarn 21,4
9. Eckernförde	8,8	9. Ploen 22,3
10. Flensburg (Land)	9,2	10. Neumünster 22,4

¹ BRÜNING. Die Säuglingssterblichkeit in Mecklenburg—Schwerin. Wiesbaden. BERGMANN.

Tabelle 4.

Tönder Amtslaegekreds 1924—1930:

	Stadt	Land		Stadt	Land
Es erkrankten an Masern	21	51	starben daran	5	2
Keuchhusten	34	136		9	10
Pemphigus	4	7		?	?
Pneumonia croup.	3	17		—	5
Bronchopneumonie und Bronchitis capillaris	65	275		21	58
Cholera und Acutem Darmkatarrh	164	322		—	2
Herzkrankheiten	?	?		5	10
Diphtherie	1	2		—	—
Scharlach	5	3		—	—
Krämpfe	?	?		9	10
Atrophie	?	?		4	9
Angeborene Fehler	?	?		29	58
Nephritis	?	?		3	—
Influenza	24	99		?	?
Pleuritis	?	?		—	1
Tuberkulose	?	?		5	6
Unbekannt gestorben	—	—		4	42
Syphilis	1	2		1	—
Gonorrhöe	—	2		—	—

Frühsterblichkeit in Schleswig-Holstein 1930:

	Stadt	Land	Zus.	Stadt	Land	Zus.
Von den ehelich geborenen . . .	433	337	770	3,74	3,04	3,89 %
Von den unehelich geborenen . .	143	63	206	7,89	6,85	7,85 %
Insgesamt	576	400	976	4,29	3,8	3,83 %
Gegenüber 1929	—	—	—	5,11	3,56	4,38 %
1928	—	—	—	4,88	3,6	3,7 %

Die Frühsterblichkeit hat also auch etwas abgenommen, in den ersten 10 Lebenstagen starben 765 Säuglinge = 3,0 % der Lebendgeborenen (1929 3,10, 1928 2,9 %). Von den 1,964 im ersten Lebensjahr verstorbenen sind 976 = 49 % im 1. Lebensmonat und 765 = 39 % in den ersten 10 Lebenstagen ver-

starben. In Preussen starben etwas weniger = 38 %. An Brechdurchfall starben 125 Säuglinge. Von den 108 Säuglingsfürsorgestellten in Schleswig-Holstein sind rund 80 % der Gesamtgeborenen des Jahres 1930 betreut worden.

Vergleicht man mit diesen Zahlen in Schleswig-Holstein die Verhältnisse im Kreise Südtondern, so schneidet er in jeder Beziehung gut ab.

Die Lebendgeburtenzahl in Schleswig-Holstein 1930		Südtondern
		16,4
Die Säuglingssterblichkeit		20,6
	7,71	4,3
"	im 1. Monat . . .	2,7 auf 100 L.-Geb.
"	in den ersten 10 Tagen	1,8 auf 100 L.-Geb.
	3,0	

Allerdings ist auch die Fürsorge im Kreise Südtondern auf bemerkenswerter Höhe. Eine Gemeindeschwester kommt auf 1,400 Einwohner, in Schleswig-Holstein insgesamt eine auf 3,800. Auch die Zahl der Hebammen ist verhältnismässig hoch. Die Stillzahlen liegen weit über dem Durchschnitt. Es besteht ein Säuglingsheim, auch werden Pflegekurse abgehalten.

Ich gehe über auf die Verhältnisse im jetzt *dänisch gewordenen Teil* des Kreises Tondern. (Tabelle 4.) Ich entnehme die Zahlen den Berichten des Herrn Amtslaage Dr. LAUSTEN THOMSEN¹ in Tondern, der mich auch sonst mit Angaben aus seinem Amtsbezirke unterstützte. Diese Angaben sind mit den deutschen nach den vorher angeführten Gründen ohne weiteres zu vergleichen. Die amtliche dänische Statistik (Tabelle 5) kennt 36 Todesursachen, von welchen für uns hauptsächlich folgende in Betracht kommen: Diphtherie, Croup (Strubehoste), Scharlach, Masern, Keuchhusten, Erysipel, Pneumonia crouposa, Bronchopneumonie, Cholerae und Catarrh. intestinal. acutus, Tuberkulose, Syphilis, Eklampsie, Morbus cordis, Pleuritis, Nephritis albuminosa, Vitia innata, Atrophia infantilis, Causa mortis non indicata. Die dänische »Sygeliste« verzeichnet auch Erkrankungen, welche wir nicht zu den Infektionskrankheiten im engeren Sinne rechnen wie Bronchitis, Bronchopneumonie,

¹ Uddrag af Medizinalberetningen for Tønder Amtslaagekreds for aaret 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930.

Angina tonsillaris, Cholérine. Diese Abtrennung erlaubt es, in Dänemark die Erkrankungen der Säuglinge an den wichtigen Winterkrankheiten in Vergleich zu den wichtigsten Sommererkrankungen zu stellen. So erkrankten beispielsweise 1929 62 Säuglinge auf dem Lande an Bronchitis, 39 an Bronchopneumonie und Bronchitis acuta, 16 an Influenza, 47 an Cholérine. In den Städten entsprechend 35, 9, 5 und 27. Noch höher war die Zahl der an Cholérine erkrankten Säuglinge auf dem Lande 1927 57, in den Städten 18; 1930 entsprechend 57, 19, 6 und 56 an Cholérine auf dem Lande, in den Städten 20, 14, 7 und 21. Dass es sich vorwiegend um Sommerdiarrhoe handelte, sieht man daran, dass auf den August von 292 Fällen (alle Altersklassen) 57 auf das Land fallen, in den Städten von 134 25. Umgekehrt von allen Altersklassen unter 968 Fällen von Bronchitis 111, 112, 127, 115 auf Januar bis April auf dem Lande, in den Städten von 305 — 44, 72, 40 auf dieselben Monate, nur 2 auf den August.

Von wichtigen Todesursachen der Säuglinge erwähne ich noch Masern, nur 1 Todesfall in den Städten (1924), keinen auf dem Lande, an Keuchhusten 1 und 3, an Tuberkulose 2 und 1, Syphilis 1 und 0. An Eklampsie je ein Todesfall, an Atrophie nur ein Todesfall auf dem Lande. Angeborene Fehler 3 und 16 Todesfälle, unbekannt 0 und 4, also wohl meist ärztlich nicht behandelte Fälle. 1924 erfolgten die meisten Todesfälle überhaupt im August = 41 (alle Altersklassen), die Säuglinge scheinen daran nicht beteiligt zu sein, da nur 1 Todesfall an Cholérine im Säuglingsalter von 43 gemeldeten erfolgte. Umgekehrt erfolgten 1925 die wenigsten Todesfälle im August = 18, die meisten im März und Juni, nämlich je 33, das kam wohl von 5 Todesfällen bei Säuglingen in der Stadt, von 6 auf dem Lande, an Cholérine erkrankten zwar 23 und 69 Säuglinge, es starb aber keiner daran. Aus einer geringen Allgemeinsterblichkeit im August wie sie in früheren Jahrhunderten die Regel¹ war, kann man unbedingt auf eine

¹ Vergl. meine Arbeiten über Säuglingssterblichkeit in früheren Jahrhunderten in der Zeitschrift für Säuglingsschutz, 1912, Mai und September-Oktober 1922.

geringe Säuglingssterblichkeit schliessen, umgekehrt aus einer hohen Allgemeinsterblichkeit im Sommer auf eine erhöhte Säuglingssterblichkeit.

1925 wurden im Amtsarztkreise Tönder nur 85 Geschlechtskranke gezählt gegen 72 im vorhergehenden Jahre. Im Kreise und dazu den Kreisen Aabenraa, Haderslev, Sønderburg reagierten von 378 Kindern nur 167 auf Tuberkulin positiv¹ 1928 und 1929. 1927 waren von 925 Geburten 887 ehelich, 38 unehelich. Von den 17 Totgeburten waren 2 unehelich (= 4,29 und 11,8 %).

Es ist an diesen Zahlen (Tabelle 4) bemerkenswert, dass an Masern starben von 72 Säuglingen 9,7 %, von 110 an Keuchhusten Erkrankten starben 11,2 %, wie viele an Pemphigus starben, ist nicht bekannt. An croupöser Pneumonie starben nur auf dem Lande von 17 Erkrankten 5, an Bronchopneumonie starben von 340 Erkrankten 22,4 %, eine auffallend hohe Zahl, anscheinend durch das rauhe Klima des Landes bedingt, daher die hohe Sterblichkeit im Winter und Frühling wie im Jahre 1929 45 Todesfälle im März (alle Altersklassen), 1926 im April und Mai mit je 42 Todesfällen, 1927 im Februar 60. Im Gegensatz dazu waren auch die Erkrankungen an Cholera und akutem Darmkatarrh hoch, nämlich 486 in den Jahren 1924—1930, es starben aber davon nur 2 Säuglinge auf dem Lande. So ist auch die allgemeine Sterblichkeit im August immer niedrig mit Ausnahme von 1924, wo 41 Todesfälle im August vorkamen. 1927, dem Jahr des hohen Sterblichkeit im Februar, betrug die Sterblichkeit im August nur 15 Personen, 1925 war die Zahl mit 18 Todesfällen auch die niedrigste. Auffallend hoch ist die Zahl der an Herzkrankheiten gestorbenen Säuglinge, im Ganzen 15. An Scharlach und Diphtherie starb von den 8 und 3 erkrankten Säuglingen keiner. An Atrophie wurden 13 Todesfälle angegeben. An angeborener Syphilis kam bei 3 erkrankten Säuglingen nur 1 Todesfall vor (in der Stadt). Von Gonorrhöe bei Säuglingen wurden nur 2 Fälle gemeldet. Im Vergleich dazu waren die

¹ Beretning fra Tuberkulosestationer i Tönder 1928 og 1929.

Todesfälle an Tuberkulose bei Säuglingen auffallend hoch. Diese Beobachtung hatte ich schon in meiner ersten Arbeit¹ gemacht. Das Jahr 1930 habe ich besonders betrachtet, um die dänische Statistik zu erläutern (Tabelle 5).

Was die Säuglingsfürsorge im Tönder Amtslægekreds betrifft, so waren 1930 19 Ärzte und 20 Hebeammen vorhanden (Einwohnerzahl Ende 1928 38,159). Meist findet einmal im Jahr eine Hebeammenkonferenz statt.

Die Mütter erhielten die Anweisung: »Det spæde barns pleje og ernæring«. Dieses Büchlein enthält folgende Hauptabschnitte 1) Kinderpflege 2) Kinderernährung. Die Kinderernährung beginnt mit dem Satze: »Es ist die äusserste Pflicht der Mutter, ihr Kind selbst zu stillen«.

Die Ernährungsskala des gesunden Flaschenkindes empfiehlt in der 1. Lebenswoche 1 Teil Milch und 2 Teile Wasser, 9 Mahlzeiten; in der 2. Woche dieselbe Verdünnung in 8 Mahlzeiten, in der 3. Woche 2:3 in 7, in der 4. Woche wieder 7 Mahlzeiten Milch: Wasser = 1:1. Im 2ten Monat dann 3 Milch und 2 Wasser in 7 Mahlzeiten, im 3. Monat 2 Milch und 1 Teil Wasser in ebenfalls 7 Mahlzeiten. 6 Mahlzeiten werden dann vom Alter von 4 Monaten an empfohlen. Sie bleiben auch im 6. Monat so häufig, mit unverdünnter Milch $200 \times 6 = 1,200$ g.

Was die Verhältnisse in *Dänemark* (Tabelle 6) anbetrifft, so hatte Dänemark 1871—1880 noch eine Säuglingssterblichkeit von 13,8; 1881—1890 von 13,5 und 1891—1900 dieselbe Zahl gehabt. Auf dem Lande 1895—1900 11,8; in den Städten 15,1². Im ersten Lebensmonat starben 1901—1905 in Dänemark 3,92 % (Säuglingssterblichkeit 11,93). 1906—1908 hatte Dänemark eine allgemeine Mortalität von 14,1 bei einer Geburtenzahl von 28,4, es stand in Bezug auf allgemeine Sterblichkeit an 2 unterster Stelle von allen europäischen Staaten, nur in Norwegen war die Zahl mit 14,0 noch etwas niedriger. 1875—1877 stand Dänemark³ mit 11,3 Säuglingssterblichkeit

¹ S. 308.

² Danmarks statistik 1929.

³ Würzburger. Zeitschr. f. d. sächs. statist. Landesamt 1921.

Tabelle 5.

Tönder Amtslaegekreds.

Säuglingssterblichkeit Lebend-Geburten Totgeborene Sterbezahl

		Stadt	Land	Absolut	Stadt	Land
1924	6,0	22,85	23,03	25	11,0	8,4
1925	4,3	25,1	24,9	29	11,0	7,2
1926	7,1	24,4	25,7	20	13,3	8,7
1927	7,4	20,3	23,8	17	11,3	10,4
1928	5,0	21,7	25,9	25	11,1	8,8
1929	6,0	22,85	23,03	15	11,07	9,95
1930	7,8 Stadt 5,6 Land	21,0	21,2	22	8,0	8,3
7 Jahre	6,17					

Jahr 1930

Gestorben			Erkrankt an		
Stadt	Land		Stadt	Land	
1	—	Pneumonia crouposa	3	4	Masern
9	3	Bronchopneumonie	3	14	Keuchhusten
1	—	Andere epidem. Krankh.	1	1	Pemphigus
3	—	Eklampsie	20	57	Bronchitis
1	1	Morbus cordis	14	19	Bronchopneumonie
4	5	Alii morbi abdominis	7	6	Influenza
4	2	Vitia innata	21	56	Cholérine
1	1	Atrophie	—	3	Pneumonia crouposa
4	—	Causa mortis incerta	—	1	Angina tonsillaris
—	1	Masern	—	1	Varizellen
—	1	Nephritis	69	162	
33	14	(davon 4 ohne ärztliche Behandlung)			

und einer Geburtenzahl von 28,4 mit ersterer an 20ter=4ter Stelle von unten, mit letzterer an 14. Stelle von oben. 1881—1890 hatte Dänemark noch 32,1 Lebendgeburten gehabt, davon überlebten das erste Lebensjahr 27,8¹. Seitdem ist die Säuglingssterblichkeit in Dänemark noch gefallen, 1924 8,5; 1925 8,0; 1926 8,4; 1927 8,4; 1928 8,9 wieder gestiegen. Die Zahl der Eheschliessungen war dabei niedrig 1925—1927 = 7,5; 7,5; 7,6. 1929 7,9. Die Lebendgeburtenszahl 21,0; 20,5; 19,6; 1929 = 18,6. Totgeburten 2,4 (1929).

Die Frühsterblichkeit² ist vom 1. Tage, 1. Monat, 1—2. Monat und s. w. bekannt, getrennt aus den Jahren 1921—1925, getrennt eheliche und uneheliche Säuglinge.

Tabelle 6.

Dänemark 1921—1925 auf 10,000 Leb.-Geb. starben Säuglinge:

	—24 Stunden	24 Stunden—1 Monat	1—2 Monat	2—3 Monat	3—6 Monat	6—9 Monat	9—12 Monat	1 Jahr
ehelich	183	397	153	145	303	201	147	1,539
unehelich	361	655	305	252	457	282	207	2,514

1929 L.-Geb.	18,6	Säuglingssterblichkeit		
Eheschliessungen	7,9	Dänemark	Tönder	Amtslaegekreds
Allgem. Sterblichk. . . .	11,0	1928	8,9	4,7
Geburten-Überschluss . .	7,6	1927	8,4	7,2
Totgeborene	2,4	1926	8,3	6,4
		1925	8,9	5,5

Zum Schluss vergleiche ich die beiden Teile des früheren Kreises Tondern, den deutschen und dänischen Teil. Die Vergleichszahlen sind folgende:

¹ PRINZING. Säuglingssterblichkeit in Europa. Handb. d. Mediz. Statistik.

² Danmarks statistik 1929

Säuglings- sterblichkeit	Tönder Amtslaegekreds	Süd- tondern	Tönder Leb. Geb.		Südtondern Leb.-Geb.
			Stadt	Land	
1924	5,6	7,6	22,1	27,0	23,1
1925	4,7	5,5	25,1	24,9	24,3
1926	7,3	6,4	24,4	25,7	20,4
1927	7,4	7,2	20,3	23,8	20,9
1928	5,0	4,7	21,7	25,9	22,4
1929	7,0	5,3	22,85	23,03	20,9
1930	6,2	4,3	21,0	21,2	20,6
Durchschnitt (7 Jahre): 6,01		5,85	23,57	24,5	23,2

Ich füge den Zahlen der Säuglingssterblichkeit die Geburtenzahlen hinzu zum Vergleich. Es ist also der Stand der Säuglings-Sterblichkeit in dem deutschen Teil des Kreises niedriger als in dem dänischen. In letzterem ist die Säuglingsfürsorge erst in den Anfängen begriffen. Das Heft über die Ernährung des Säuglings erfüllt nicht alle Ansprüche der modernen Kinderheilkunde. Die grosse Zahl der Mahlzeiten erscheint mir nicht unbedenklich, ganz besonders tadelnswert aber erscheint mir das Herausgehen des Nahrungsbedarfs des Säuglings schon im Alter von 6 Monaten auf über 1 Liter, noch dazu in 6 Mahlzeiten am Tage. Im Alter von 5 Monaten ist die Flüssigkeitsmenge von 1,250 (1,000 g. Milch und 250 g. Wasser) noch um 50 g. höher als im 6. Monat. Es ist kein Wunder, dass im Jahre 1930 nicht weniger als 56 Säuglinge an Cholerine und akutem Darmkatarrh auf dem Lande erkrankten, in den Städten auch 21, es starben allerdings davon keine.

Im Gegensatz dazu war die Säuglingsfürsorge in dem deutschen Teile »Südtondern« durchaus auf der Höhe: Fürsorgesprechstunden, Gemeindeschwestern, Säuglingsheim, Wanderkiste, Merkblätter, verhältnismässig zahlreiche Hebammen. So ist es kein Wunder, dass die Säuglingssterblichkeit noch niedriger ist als in dem jetzt dänischen Teil. Dabei muss man noch berücksichtigen, dass die niedrigen Zahlen der an der Brust gestillten Säuglinge in den Seebädern Westerland

und Sylt auf die hohen Zahlen des ganzen Kreises drücken. Ich hatte darauf schon in meiner ersten Arbeit hingewiesen. Ich fand damals (1912) Zahlen: Westerland von 76 %, in Wyk 82 %. Ähnliche Beobachtungen machten auch einheimische Forscher. So schreibt CHRISTIAN JENSEN¹ 1927: »Erst in den letzten Jahren ist auf den nordfriesischen Inseln der Brauch häufiger geworden, den Kindern die Mutterbrust nicht zu geben, wenn auch sonst die Verhältnisse dafür günstig sind.« Berücksichtigt man diesen Umstand und den schon angeführten, dass die Seebäder im Sommer durch den Fremdenverkehr einen fast grossstädtischen Charakter bekommen, so können wir auf die Erfolge der Säuglingsfürsorge in dem nördlichsten Kreise unseres Vaterlandes, der schon früher oft zu denen zählte, welche die niedrigste Säuglingssterblichkeit hatten² wohl mit Stolz blicken.

Literatur-Angabe.

- Beretning fra Tuberkulosestationer i Tönder 1928 og 1929.
 Danmarks Statistik Köbenhavn. 1929. Tabel 13 und 16.
 Det spaede Barns pleje og ernæring. Udgivet af Sundhedsstyrelsen. 1925.
 HANSSEN. Über die Ursachen der niedrigen Säuglingssterblichkeit im Kreise
 Tondern. Zeitschr. f. Säuglingsschutz Juli 1915.
 ——. Die Säuglingssterblichkeit in früheren Jahrhunderten Teil I und II.
 Zeitschr. f. Säugl. 1912.
 ——. Die Säuglingssterblichkeit in früheren Jahrhunderten in Vergleich
 mit der Jetztzeit. Ebendort. Oktober 1922.
 ——. Über Unregelmässigkeiten im Abfall der Säuglingssterblichkeit nach
 Tagen und Monaten. Ebenda März 1913.
 ——. Die Säuglingssterblichkeit in Schleswig-Holstein. Kiel 1912.
 ——. Säuglingssterblichkeit und Säuglingsfürsorge in Schleswig-Holstein.
 Schriftenreihe der »Gesundheitsfürsorge für das Kindesalter«. Berlin,
 Stilke 1926.
 ——. Die Abnahme der Geburtenzahlen. Arch. f. soc. Hygien. 7 Bd. 1913.
 ——. Über den Geburtenrückgang. M. M. W. N:o 36. 1913.

¹ Die Nordfriesischen Inseln, S. 321.

² Vgl. HANSSEN. Die Säuglingssterblichkeit in Schleswig-Holstein.

HEIBERG. Statistik der Säuglingssterblichkeit in Vergangenheit und Gegenwart in Dänemark. Keller-Klumker. S. 59.

Medizinalberetning for den danske stat.

MOEBIUS-MAASS. Gesundheitsverhältnisse im Jahre 1930. Mitt. f. d. Ver. Schl. Holst. Ärzte N:o 8 und 9 1931.

Nordfriesischen Inseln, Die, von Christian Jensen. Lübeck 1927.

Uddrag af Medizinalberetningen for Tönder Amtslægekreds for Aaret 1924, 25, 26, 27, 28, 29, 30.

AUS DEM KINDERKRANKENHAUSE SIMON UND MATHILDA SACHS' MINNE,
STOCKHOLM, SCHWEDEN. CHEF: MED. DR. H. ERNBERG.

Über Verlauf und Prognose des Pylorospasmus bei interner Behandlung.

Von

NILS FAXÉN, Med. lic.

Unter der reichlichen Literatur, die über die gewöhnlich als Pylorospasmus bezeichnete Säuglingskrankheit herangewachsen ist, finden sich besonders aus den letzten Dezennien viele Zusammenstellungen, die den Verlauf der Krankheit und die Resultate verschiedener Behandlungsmethoden behandeln. Meistens verdankten diese Arbeiten ihre Entstehung der lebhaften Diskussion über die Frage: Interne oder Chirurgische Therapie. Berichte über Material, wo immer eine und dieselbe von diesen Methoden angewendet worden war, sind indes relativ gering an der Zahl, da selbst die aktivsten Therapeuten die leichtesten Fälle nicht operieren, und anderseits die Mehrzahl — auch diejenigen, die vorher konservativ behandelt hatten — in den schwereren Fällen immer mehr zu chirurgischer Therapie überzugehen beginnen. Es erscheint mir daher berechtigt, eine ziemlich grosse Anzahl von Pylorospasmusfällen zu publizieren, die ausschliesslich intern behandelt wurden. Diese Arbeit soll, abgesehen von einer Darlegung der sich bei Besprechung des Materials direkt ergebenden Gesichtspunkte über Vorkommen und Verlauf der Krankheit, einerseits das Resultat der internen Behandlung an dem Krankenhause vorlegen, dem dieses Material entnommen ist, anderseits versuchen, einige Gesichtspunkte über die Prognose des Einzelalles zu geben.

Bevor ich mit dem Bericht über diese Zusammenstellung beginne, erlaube ich mir, meinem früheren Chef, Herrn Med. Dr. H. ERNBERG, für die mir wohlwollend zur Verfügung gestellten Krankengeschichten und für alle wertvolle Hilfe, die er mir während der Arbeit zuteil werden liess, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Schon in früheren Jahren sind zweimal die Pylorospasmusfälle aus dem Sachsschen Kinderkrankenhause publiziert worden, von LICHTENSTEIN (1919) sowie von ERNBERG und HAMILTON (1921); diese Arbeiten umfassten das Material, das zu den betreffenden Zeitpunkten vorlag. Seit der Eröffnung des Krankenhauses im Jahre 1911 bis zum Sommer 1931 wurden hier 126 Fälle von Pylorospasmus¹ behandelt, davon 105 Knaben und 21 Mädchen. Das Zahlenverhältnis bezüglich des Geschlechtes, ca. 80 % Knaben, stimmt mit den in der Literatur vorkommenden Angaben überein. Die Verteilung in Bezug auf die Reihenfolge der Kinder in ihrem Geschwisterkreise geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1.

Nr. der Reihenfolge im Geschwisterkreise	Anzahl der Fälle
1	72
2	25
3	15
4—8	13

Die erstgeborenen Kinder sind also in diesem Material wie in den meisten anderen Zusammenstellungen zahlreich vertreten.

¹ Ausser diesen 126 Fällen liegen weitere 8 vor, die unter derselben Diagnose behandelt worden waren, aber nicht in die Zusammenstellung einbezogen wurden, weil eine Durchsicht der Krankengeschichten zeigte, dass in einem Teil der Fälle die Diagnose unsicher war, bei anderen aber, dass es sich wahrscheinlich um abgemagerte, in Rekonvaleszenz nach Pylorospasmus befindliche Kinder handelte (die z. B. Magenperistaltik aufwiesen, aber kein Erbrechen). Die Gesamtanzahl der in der Zusammenstellung enthaltenen Fälle wies also die für Pylorospasmus typischen Symptome auf: Sturzerbrechen, Verstopfung, Abmagerung und sichtbare Magenperistaltik.

Es wäre indes nicht berechtigt, aus diesen Ziffern direkt den Schluss zu ziehen, dass unter mehreren Geschwistern vorzugsweise das erste Kind von Pylorospasmus betroffen wird, da jedes beliebige, nach der Reihenfolge der Individuen im Geschwisterkreise geordnete Material eine Serie fallender Ziffern aufweisen muss. Erst ein Vergleich mit einer Bevölkerungsstatistik, die über die Frequenz der »einzigen Kinder« Aufschluss gibt, kann eine Antwort auf die Frage geben. Eine solche Untersuchung bleibt natürlich grösseren Serien vorbehalten, als diese Zusammenstellung bieten kann.

Mehrfach ist in der Literatur darauf hingewiesen, dass viele Pylorospasmuspatienten hohe Geburtsgewichte aufwiesen, und dass frühgeborene Kinder nur in Ausnahmefällen von dieser Krankheit befallen werden.

Tabelle 2.

Geburtsgewicht	Anzahl der Fälle
2500—3000 g	12
3000—3500 "	38
3500—4000 "	45
4000—4500 "	22
4500—5000 "	6

Die Durchschnittszahl sämtlicher Geburtsgewichte beträgt 3597 g, das geringste Gewicht weisen drei Knaben mit 2500 g auf. Die Durchschnittszahl für 102 Knaben beträgt 3631 g und für 21 Mädchen 3430 g. In diesem Material sind also Kinder, die bei der Geburt ein geringeres als das normale Gewicht aufweisen, spärlich vertreten, und bei der Mehrzahl sind die Geburtsgewichte höher als die in der Regel für ausgetragene Kinder angegebenen.

Eine herkömmliche Auffassung ist die, dass vorzugsweise Brustkinder an Pylorospasmus erkranken. Was die Ernährung vor der Erkrankung betrifft, so verteilen sich meine Fälle folgendermassen:

Natürliche Ernährung	90 Fälle
Gemischte	11 "
Künstliche	24 "

Man kann sich indes fragen, ob das Übergewicht der Brustkinder, das in dieser wie auch in allen anderen Zusammenstellungen hervortritt, wirklich als beweisend dafür zu betrachten ist, dass die natürliche Ernährung zu dieser schweren Krankheit prädisponiert. Für diese Frage gilt eine ähnliche Überlegung, wie die oben bezüglich der grossen Zahl der Erstgeborenen angeführte: Bei dem zarten Alter, in welchem Pylorospasmus in der Regel auftritt, ist es wahrscheinlich, dass die meisten Kinder an der Brust ernährt werden, und sich die Pylorospasmusfälle demzufolge hauptsächlich aus den Brustkindern rekrutieren. Die Belegung einer Säuglingsabteilung besteht indes zum grössten Teile aus Flaschenkindern — infolge deren relativ grösserer Morbidität — während von den relativ wenigen aufgenommenen Brustkindern ein verhältnismässig grosser Teil wegen Pylorospasmus in Spitalsbehandlung kommen. Mit anderen Worten, ohne Kenntnis über die Frequenz der natürlichen Ernährung in dem hier in Rede stehenden Alter kann man mit Sicherheit nur sagen, dass die Brustmilch gegen Pylorospasmus nicht dieselben prophylaktischen Eigenschaften besitzt wie gegen die Mehrzahl der anderen Säuglingskrankheiten.

Tabelle 3.

Alter bei Auftreten ¹ der ersten Symptome	Anzahl der Fälle
Von der Geburt — 2 Wochen	2
3—4 "	30
5—6 "	71
7—8 "	17
9 "	3

Eine Durchsicht der Anamnesen bezüglich des Zeitpunktes und der Art des Auftretens der ersten Symptome zeigt wohlbekannte Verhältnisse. In der Regel wird angegeben, dass das Kind allerdings schon von Geburt an mitunter nach den Mahlzeiten etwas erbrach, aber plötzlich voluminöses Sturzer-

¹ Das Einsetzen der Krankheit wurde in dieser Tabelle von dem Tage an gerechnet, wo typisches Erbrechen aufzutreten begann.

brechen bekam, und dass sich von diesem Zeitpunkte an allmählich alle für die Krankheit charakteristischen Symptome einstellten.

In 101 von den Fällen, in welchen Angaben erhältlich waren, hat die Krankheit also im Alter von 3—6 Wochen begonnen. Nach den meisten Verfassern wäre ein etwas früherer Zeitpunkt für das Auftreten der ersten Symptome das gewöhnliche, so nach FORCART, KEMKES, LINDQUIST, SEIFERT die 2.—3. Lebenswoche. Von 228 Fällen der Zusammenstellung Monrads erkrankten 173 in der 2.—4. Woche, aber recht viele — 30 — schon in der ersten Lebenswoche. In der Regel wird der zweite Lebensmonat als das höchste Alter angegeben, in welchem die Krankheit zuerst auftritt.

BAYER und HUTTER meinten eine Häufung der Pylorospasmusfälle in den Frühjahrsmonaten zu finden, eine Auffassung, die, wie Tabelle 4 zeigt, von diesem Material nicht gestützt wird.

Tabelle 4.

Monat des Einsetzens der Erkrankung	Zahl der Fälle
Januar	9
Februar	9*
März	12
April	14
Mai	9
Juni	10
Juli	9
August	10
September	10
Oktober	10
November	14
Dezember	9

Diese gleichmässige Verteilung der Fälle über alle Jahreszeiten ohne Anhäufung in den Wintermonaten deutet darauf, dass die Symptome nicht durch Luftwegsinfektionen ausgelöst werden. Dagegen sind diese Krankheiten als Komplikationen

umso wichtiger. 57 von den Kindern wiesen Zeichen einer Rhino-Pharyngitis auf, 18 von ihnen litten ausserdem an Otitis media und 5 an Bronchitis oder Bronchopneumonie. Im grossen ganzen muss man jedoch sagen, dass diese Infektionen relativ leichter Art waren, was daraus hervorgeht, dass diese Komplikation nur in 2 Fällen die Todesursache war. Sicherlich spielt die am Krankenhause vorgenommene individuelle Isolierung der Pylorospasmuspatienten eine grosse Rolle für den günstigen Verlauf dieser im Säuglingsalter ernstesten Krankheiten. Die Frage, in welchem Ausmasse Anämie vorgekommen war, ist u. a. durch die oft vorkommenden Eintrocknungsphänomene recht kompliziert und lässt sich mit Hilfe von Krankengeschichtenangaben nicht beantworten. In Fällen mit langer Krankheitszeit tritt indes mitunter eine sichere Blutarmut auf.

Mit Rücksicht auf gewisse Theorien über die Ätiologie der Krankheit können einige andere Komplikationen von Interesse sein. Drei Fälle zeigen organische Missbildungen (abgesehen von gewöhnlichen und bedeutungslosen Anomalien wie Hydrozele, Bruch usw.), nämlich ein Kind mit ausgesprochener Palatoschisis, ein anderes mit Stenosis cardiae, und ein drittes, das Missbildungen in den Genitalien sowie Zeichen von Imbezillität aufwies. In allen diesen Fällen führte die Krankheit hauptsächlich infolge der Komplikation zum Tode. In keinem Falle konnte mit Sicherheit die Diagnose Spasmodophilie gestellt werden. Bemerkenswert ist auch, dass nur bei zwei Kindern Grund zur Stellung der Diagnose Neuropathie vorlag.

Die in der Literatur vorkommenden Angaben über die Mortalität bei Pylorospasmus sind sehr variierend. ASHBY u. SOUTHAM nennen für die Jahre 1915—1918 eine Mortalität zwischen 80 % und 100 % bei chirurgischer Behandlung, BORK 1919—1929 ungefähr 18 % Mortalität bei interner Therapie. In der letzteren Zusammenstellung waren jedoch 20 von den ursprünglichen 76 Fällen operiert worden, und diese nicht mitgerechneten Fälle gehörten wahrscheinlich zu den schwereren. Von diesen hohen Ziffern findet man eine fallende

Serie bis hinunter zu den Angaben von STRAUSS über eine Mortalität von 2,7 % mit Operation, und von IBRAHIM, wo sie bei konservativer Behandlung nur 1,9 % erreicht. LINDQUIST findet bei einer Zusammenstellung der Pylorospasmusfälle von der Pädiatrischen Klinik in Lund bis zum Jahre 1930 eine Mortalität von 18,6 %. Monrad, der in den skandinavischen Ländern die grösste Zahl von Fällen aufweisen kann, hat unter 228 intern behandelten Fällen 33 Todesfälle (14,4 %), aber nach Abzug der bei der Aufnahme moribunden und der an schweren Komplikationen gestorbenen Kinder beträgt die Mortalitätsprozentzahl 4,4.

Von den 126 Fällen meiner Zusammenstellung sind 7 gestorben, was einer Mortalität von 5,5 % entspricht. Bei dieser Berechnung sind alle Todesfälle ohne Rücksicht auf die Behandlungszeit oder eventuelle schwerere Komplikationen mitgerechnet. Wie schon erwähnt, war der Verlauf bei dreien von diesen Kindern durch vorliegende Missbildungen kompliziert. Bei dem Kinde mit gespaltenem Gaumen war diese Anomalie zweifellos die Ursache des ungünstigen Verlaufes. Ähnlich verhält es sich mit dem Fall, wo bei der Sektion eine Kardiastenose angetroffen wurde. Dieser Patient kam indes in sehr schlechtem Zustande zur Aufnahme und lebte nur 7 Tage im Krankenhause. Das schon erwähnte imbezille Kind wurde zu einem Zeitpunkte, zu dem der Pylorospasmus praktisch genommen geheilt war, von einer tödlichen Luftwegsinfektion betroffen. Der Umstand, dass das Kind psychisch minderwertig war, hat sicherlich dazu beigetragen, dass die Massnahmen gegen nosokomiale Infektionen nicht so penibel eingehalten waren wie sonst. Werden diese drei Fälle abgezogen, wo höchst wahrscheinlich eine von der Grundkrankheit unabhängige Komplikation für den letalen Ausgang bestimmend war, so bleiben noch 4 Todesfälle oder eine Mortalität von 3,3 %. Von diesen 4 Kindern erlag eines einer Bronchopneumonie, welche Infektion den Patienten in der Rekonvaleszenzzeit betroffen hatte. Zwei von den übrigen waren bei der Aufnahme in einem stark herabgesetzten Allgemeinzustand und zeigten eine deutliche Rachenrötung, während der vierte

Todesfall durch Verblutung aus einem an der Kardia gelegenen Magengeschwür verursacht war, das vielleicht bei den in diesem Falle zahlreichen Magen Sondierungen entstanden war.

Die Dauer der Behandlungszeit ist bei Pylorospasmus in hohem Grade von der Art der Behandlung abhängig. Aus zahlreichen Publikationen geht hervor, dass die chirurgische Behandlung bedeutend rascher zur Genesung führt. CHAFEE BURNS gibt 7 Tage als Durchschnittswert für die Behandlungszeit der operierten Patienten an, andere Angaben variieren zwischen 16 und 46 Tagen (TISDALL, ECKSTEIN, WESTRIENEN, HESS). In Zusammenstellungen, die nicht ausschliesslich operierte Fälle enthalten, findet man höhere Ziffern, wie KEMKES 78tägige durchschnittliche Behandlungszeit. Die rein intern behandelten Fälle nähern sich bezüglich der Behandlungszeit dieser letzteren Ziffer (HESS, SCHELBE, DAVISON, LINDQUIST). Dies gilt auch für die Pylorospasmuspatienten im Sachsschen Kinderkrankenhause, deren durchschnittliche Behandlungszeit 75 Tage beträgt (die Todesfälle natürlich nicht mitgerechnet). Dabei muss indes betont werden, dass diese aus verschiedenen Ländern stammenden Ziffern nicht direkt vergleichbar sind. In Orten, wo die Krankenhausbehandlung teuer ist, aber die Möglichkeit einer fachmännischen Nachbehandlung besteht, wird der Spitalsaufenthalt natürlich von kurzer Dauer. Ganz anders verhält es sich an einem Krankenhause wie dem Sachsschen Kinderkrankenhause, wo den Eltern der Patienten verhältnismässig geringe Kosten erwachsen, und wo auch Kinder aus weit entfernt liegenden Teilen des Landes behandelt werden. Die Kinder, um die es sich im vorliegenden Material handelt, wurden deshalb nicht entlassen, bevor der Zustand gänzlich zufriedenstellend war. Die einzige Ausnahme von dieser Regel bildet ein Kind, das nach kurzer Zeit mit noch weiterbestehenden Symptomen zur weiteren häuslichen Behandlung entlassen wurde. Dieser Fall wurde im folgenden aus den Tabellen, die die Behandlungszeit anführen, ausgeschlossen.

Diese Zusammenstellung will u. a. versuchen zu ermitteln, ob es eine Möglichkeit gibt, beim Einzelfalle in einem frühen

Stadium eine einigermaßen sichere Prognose zu stellen. Diese Frage interessierte vor allem diejenigen Verfasser, die die chirurgische Behandlung bei schwereren Fällen von Pylorospasmus für die geeignetste halten. Das Resultat dieser Behandlung beruht nämlich, wie sich zeigte, zum sehr grossen Teile darauf, wie früh man entscheiden konnte, ob eine Indikation für den Eingriff vorlag oder nicht. Ein Blick auf die Literatur unter Berücksichtigung der Symptome oder des Krankheitsverlaufs, die den verschiedenen Verfassern für den Beschluss, ob operiert werden sollte oder nicht, entscheidend waren, würde also für die Frage der Beurteilung der Prognose von Wert sein.

LANGSTEIN (1921) hält es für ein schlechtes prognostisches Zeichen, wenn familiäres Auftreten vorlag; ferner, wenn die Krankheit schon in der dritten Lebenswoche vollständig ausgebildet war, wieweil letztere Auffassung von STARCK (1923) geteilt wird. DAVISON warnt vor Fällen mit akutem Einsetzen. Ich übergehe in diesem Zusammenhange die alte, nach der Literatur zu urteilen aber noch nicht erledigte Frage nach der Bedeutung des palpablen Pylorustumors, da mein Material keinen Beitrag zu ihrer Lösung liefern kann. Die meisten ziehen es vor, zunächst durch kürzere Zeit eine rationelle interne Behandlung vorzunehmen und richten ihr Vorgehen nach dem Verhalten des Patienten während dieser Zeit. Mit einzelnen Ausnahmen wird eine Beobachtungszeit von 5—10 Tagen vorgeschlagen (SEIFERT, METTENHEIM, KIRSCHNER, SUERMOND, LANGSTEIN). Von Symptomen, nach welchen man das Behandlungsergebnis hauptsächlich beurteilt, werden die Stärke des Erbrechens (BIRK, KIRSCHNER, LANGSTEIN, BOSSERT, VON STARCK), beträchtliche Herabsetzung des Allgemeinzustandes, wie Untertemperatur, Glykosurie, Albuminurie, Benommenheit des Sensoriums und toxische Atmung (METTENHEIM, RIETSCHEL) angegeben. Aus sämtlichen Arbeiten, die diese Frage behandeln, geht deutlich hervor, dass das subjektive Ermessen bei der Indikationsstellung eine grosse Rolle spielte, und es demnach schwer ist, allgemeine Richtlinien aufzustellen.

Eine Zusammenstellung ausschliesslich intern behandelter

Fälle scheint mir geeignet zu sein, Aufschluss über die Prognose zu geben. Allerdings lässt sich bezüglich der Todesfälle nichts darüber sagen, welches Resultat eine rechtzeitig einsetzende chirurgische Behandlung gehabt hätte, dagegen besteht die Möglichkeit, den Verlauf derjenigen Fälle zu verfolgen, die laut der Anamnese oder in der ersten Zeit der Beobachtung im Krankenhause gewisse, eventuell ominöse Symptome aufgewiesen hatten. Ein Material von operierten Pylorospasmuspatienten zeigt hauptsächlich, welche Kinder der Eingriff überstehen, nicht aber, wie die Krankheit selbst verläuft. Die Nachteile meines Materials liegen klar zutage. Einerseits ist die Zahl der Fälle nicht gross, anderseits können in einer Zusammenstellung, die sich auf Krankengeschichten gründet, nur diejenigen Symptome berücksichtigt werden, die aus diesen Anzeichnungen deutlich hervorgehen. Da der Frage der Prognose des Pylorospasmus gegenwärtig so grosses Interesse entgegengebracht wird, dürfte eine Analyse dieser 126 Fälle trotzdem von Wert sein.

Die am Sachsschen Kinderkrankenhause angewendete rein konservative Behandlung des Pylorospasmus macht es sich zur Hauptaufgabe, mit allen zu Gebote stehenden Mitteln der Inanition und Exsikkation, die die Krankheit mit sich bringt, entgegenzuwirken, so dass die Kinder in möglichst gutem Zustande erhalten werden, bis Spontanheilung der Krankheit eintritt. Aus dem Bericht über die Todesfälle geht hervor, dass die Prognose quoad vitam bei dieser Behandlung als relativ gut zu bezeichnen ist. Missbildungen — vor allem im Digestionstrakt — müssen aus naheliegenden Gründen ernste Befürchtungen für den Ausgang hervorrufen. Ebenso bedeuten die nosokomiale Infektionen trotz aller Schutzmassnahmen eine grosse Gefahr für die Pylorospasmuspatienten. Sonst scheint nur der Zustand des Kindes zu Beginn der Behandlung von Bedeutung zu sein, da die Kinder, die ausschliesslich an der Grundkrankheit gestorben waren, bei der Aufnahme deutliche Intoxikationszeichen zeigten. Es ist also auch für das Resultat der internen Behandlung von Bedeutung, dass die Kinder früh in rationelle Behandlung kommen. In 13 Fällen

konnten indes Kinder, die bei der Aufnahme äusserst heruntergekommen waren, gesund entlassen werden, weshalb die Prognose nicht einmal in solchen Fällen als absolut ungünstig betrachtet werden darf. Der Sektionsbefund eines Magengeschwürs, das Verblutung verursachte, kann vielleicht als Warnung davor dienen, in allzu grossem Ausmasse Magenspülungen vorzunehmen.

Die lange Behandlungszeit, welche die interne Behandlung erforderlich macht, wird allgemein als ein Nachteil angeführt. Sie bringt ausser ihren rein ökonomischen Folgen ein langwieriges Leiden für das Kind mit sich und einen ebenso langen Unruhezustand für die Eltern. Die Prognose in Bezug auf die Dauer der Krankheit ist deshalb von recht grossem Interesse. Wegen der statistischen Mangelhaftigkeit des Materials habe ich im folgenden davon Abstand genommen, bei Berechnung der Durchschnittswerte für die Behandlungszeit das gewöhnliche arithmetische Mittel anzuwenden, sondern durchwegs den Mittelwert ausgerechnet, den man erhält, wenn man die Zahlen in laufender Reihe ordnet und den Mittelpunkt dieser Reihe nimmt. Der Vorteil dieser Methode liegt 1) in der Einfachheit der Ausführung, 2) darin, dass man gleichzeitig ein gewisses Mass für die Streuung erhält, indem man die untere und obere Grenze für die Hälfte der Gesamtzahl von Zahlen angibt, die sich um den Mittelwert als Mittelpunkt gruppieren, 3) dass die extremsten Werte, die in diesem Zusammenhange oft durch irrelevante Faktoren bedingt sind (z. B. dadurch dass ein Patient wegen sozialer Indikationen usw. sehr lange im Krankenhaus verbleibt), nicht dieselbe entscheidende Bedeutung bekommen, wie bei Berechnung des Durchschnittswertes.

Eine Untersuchung der Behandlungszeiten bei den Kindern, die schon in den drei ersten Lebenswochen erkrankten, ergibt ein Resultat, welches die Auffassung, dass die Prognose in diesen Fällen ungünstig sei, nicht sicher stützt. Auch scheint eine früh einsetzende Behandlung den Krankheitsverlauf nicht abzukürzen, was natürlich ist, weil die Behandlung nicht gegen die noch unbekannte Krankheitsursache gerichtet ist.

Für die Prognose quoad vitam ist indes die rechtzeitig eingeleitete Behandlung — wie schon erwähnt — sicherlich von grosser Bedeutung.

Tabelle 5.

5tägige Beobachtungszeit.

	Anzahl der Fälle	Behandlungszeit	
		Median	50 % der Fälle
Gruppe I	18	42 Tage	36— 65 Tage
Gruppe II	35	55 »	41— 89 »
Gruppe III	65	86 »	67—118 »

Tabelle 6.

8tägige Beobachtungszeit.

	Anzahl der Fälle	Behandlungszeit	
		Median	50 % der Fälle
Gruppe I	27	41 Tage	33— 63 Tage
Gruppe II	37	60 »	44— 91 »
Gruppe III	54	90 »	72—123 »

Tabelle 7.

10tägige Beobachtungszeit.

	Anzahl der Fälle	Behandlungszeit	
		Median	50 % der Fälle
Gruppe I	29	41 Tage	34— 58 Tage
Gruppe II	44	68 »	47— 93 »
Gruppe III	45	90 »	72—123 »

Aus den Tabellen 5—7 geht hervor, dass die Gewichtskurve einen relativ guten Aufschluss über die Dauer der kommenden Krankheitszeit gibt. Als Beobachtungszeit wurden hier 5, 8 und 10 Tage gewählt. Gruppe I umfasst diejenigen Fälle, die schon während der Beobachtungszeit begonnen hatten, zufriedenstellend an Gewicht zuzunehmen, in Gruppe II hatte das Fallen des Körpergewichtes aufgehört, die Wiederzunahme aber noch nicht begonnen, in Gruppe III sind alle diejenigen

zusammengestellt, bei welchen das Gewicht zu Ende der Beobachtungszeit immer noch im Fallen begriffen war.

Wenn diesen, statistisch betrachtet, keineswegs einwandfreien Ziffern Bedeutung beizumessen ist, so würde man schon nach einer Zeit von 5 Tagen mit recht grosser Wahrscheinlichkeit voraussagen können, eine wie lange Krankheitsdauer noch bevorsteht. Hat die Gewichtskurve in dieser Zeit schon zu steigen begonnen, so beträgt die weitere Behandlungszeit noch ungefähr 6 Wochen, während diejenigen Kinder, bei welchen das Gewicht immer noch fällt, in der Regel noch ca. 3 Monate im Krankenhause bleiben müssen.

Die Einwirkung der Infektionskrankheiten auf die Behandlungszeit ist durch Tabelle 8 beleuchtet. Es handelt sich hier, praktisch genommen, in allen Fällen um Luftwegsinfektionen. Nur 5 Kinder weisen andere Krankheiten auf, wie Pyodermie, Pertussis, Varizellen usw.

Tabelle 8.

	Anzahl der Fälle	Behandlungszeit	
		Median	50 % der Fälle
Infizierte	58	90 Tage	66—121 Tage
Nichtinfizierte	60	52 „	41— 77 „

Wie zu erwarten war, liegen die auf diese Weise komplizierten Fälle länger im Krankenhause als die vollständig von Infektion verschonten. Es wäre indes interessant zu wissen, ob dies auf der Infektionskrankheit als solcher beruht, oder ob die Infektion die Grundkrankheit ungünstig beeinflusste. Um dies womöglich zu ermitteln, wurde Tabelle 9 aufgestellt, welche die Anzahl der infizierten Fälle in jeder der drei Gruppen der Tabelle 7 zeigt.

Tabelle 9.

	Anzahl der Fälle	
	infizierte	nichtinfizierte
Gruppe I	8	21
Gruppe II	17	27
Gruppe III	33	12

Die Häufung der Infektionsfälle in der dritten von diesen Gruppen, die Patienten umfasst, welche die intensiveren Pylorospasmissymptome aufwiesen, ist sehr deutlich. Dies scheint mir dafür zu sprechen, dass eine Infektion verschlechternd auf den Pylorospasmus einwirkt, wenn auch ein Vorbehalt bezüglich der Möglichkeit gemacht werden muss, dass die schwerst kranken Kinder öfter von diesen Komplikationen angegriffen werden. Gegen die letztere Alternative spricht, dass in der grössten Mehrzahl der Fälle schon bei der Aufnahme Zeichen einer Luftwegsinfektion vorlagen.

Tabelle 10.

Ernährung	Anzahl der Fälle	Behandlungszeit	
		Median	50 % der Fälle
Natürlich ¹	97	65 Tage	42— 93 Tage
Künstliche	20	122 „	91—130 „

Gemäss Tabelle 10 ist die Behandlungszeit der zum Zeitpunkte der Erkrankung unnatürlich ernährten Kinder beträchtlich länger als die entsprechende Zeit für die Brustkinder. Dieses Verhalten ist wahrscheinlich durch die hohe Frequenz von Infektionen unter den Flaschenkindern zu erklären. 14 von den 20 unnatürlich ernährten Kindern waren nämlich infiziert, was dafür spricht, dass ihre infolge der Ernährungsart verringerte Resistenz die Ursache ihrer ungünstigen Situation war.

Zusammenfassung.

1. Eine Zusammenstellung der am Sachsschen Kinderkrankenhaus in der Zeitperiode 1911—1931 behandelten Fälle von Pylorospasmus umfasst 126 Fälle, davon 105 Knaben und 21 Mädchen.

2. Das Geburtsgewicht betrug bei ungefähr $\frac{2}{3}$ der Kinder mehr als 3500 g. Das niedrigste Geburtsgewicht war 2500 g (3 Fälle).

¹ Incl. gemischter Ernährung.

3. Das Übergewicht der Erstgeborenen und an der Brust ernährten Kinder, das in dieser Zusammenstellung hervortritt, ist nicht a priori dafür beweisend, dass die Reihenfolge des Kindes im Geschwisterkreise oder seine Ernährung ein prädisponierendes Moment für die Krankheit bildete.

4. In 101 von den Fällen, wo Angaben über das Einsetzen der Krankheit zu erhalten waren, sind die für Pylorospasmus charakteristischen Symptome zum ersten Male im Alter von 3—6 Wochen aufgetreten.

5. Eine Häufung von Pylorospasmusfällen in einer gewissen Jahreszeit lässt sich nicht konstatieren.

6. Unter den Komplikationen kommt den Luftwegsinfektionen und Missbildungen die grösste Bedeutung zu. Neuropathie kommt in diesem Material sehr spärlich vor.

7. Die Mortalität beträgt, wenn sämtliche Fälle mitgerechnet werden, 5,5 %, nach Abzug der schwereren Missbildungen 3,3 %.

8. Die Behandlungszeit beträgt im Durchschnitt 75 Tage.

9. Für die Prognose quoad vitam sind Missbildungen, Luftwegsinfektionen, und der Zustand des Patienten zu Beginn der Behandlung von Bedeutung.

10. Die Kinder, die in den ersten 5—10 Behandlungstagen weiter an Gewicht abnehmen, brauchen in der Regel eine sehr lange Behandlungszeit.

11. Die komplizierenden Infektionen verlängern die Behandlungszeit, vielleicht durch den ungünstigen Einfluss auf die Grundkrankheit.

12. Die bei Eintritt der Erkrankung unnatürlich ernährten Kinder brauchen, wie sich zeigt, eine bedeutend längere Behandlungszeit als die Brustkinder, was wahrscheinlich auf verringerter Resistenz gegen Luftwegsinfektionen beruht.

Literatur.

- BAYER, W.: Deutsche Med Wschrft. 55. 1929. S. 2049.
 BIRK, W.: Mschrift Kinderheilk. 45. 1929. S. 481.
 BOSSERT, O.: Theraphie der Gegenwart. 71. 1930. H. 8.
 CHAFEE BURNS: Zentralorg. f. d. gesamt. Chir. u. ihre Grenzgeb. 37. 1927.
 H. 2.
 ECKSTEIN: Ref. Jour. Am. Med Ass. 93. 1929. S. 1988.
 EBNBERG, H. & HAMILTON, B.: Arch. of pediatr. 38. 1921.
 FORCART, M. K.: Arch. f. Kinderheilkunde. 64. 1915. S. 234.
 HESS, R.: Mschrift Kinderheilk. 48. 1930. S. 311.
 HUTTER: Cit. Lindquist Svenska Läkaretidningen 28. 1931. S. 935.
 KEMKES, B.: Arch. f. Kinderheilk. 88. 1929. S. 81.
 KIRSCHNER: Arch. f. klin. Chir. 152. 1928. S. 509.
 LANGSTEIN, L.: Berlin. klin. Wschrft. 58. 1921. I. S. 300.
 LICHTENSTEIN, A.: Hygiea. 1919. S. 627.
 LINDQUIST, N.: Svenska Läkaretidningen 28. 1931. S. 935.
 METTENHEIM, H. VON: Med. Welt Nr. 15. 1929. S. 887.
 MONRAD: Mschrift Kinderheilk. 37. 1927. S. 473.
 RIETSCHEL: Med. Klin. 14. 1918. S. 457.
 SCHELBE, H.: Mschrift Kinderheilk. 34. 1926. S. 393.
 SEIFERT, N.: Mschrift Kinderheilk. 37. 1927. S. 45.
 STARCK, W. VON: Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. 42. 1923. S. 225.
 STRAUSS: Cit. Kirschner Arch. f. klin. Chir.
 SUERMONDT, W. F.: Ref. Mschrift Kinderheilk. 35. 1927. S. 356.
 WESTRIENEN, A. VAN: Ref. Jour. Am. Med. Ass. 92. 1929. S. 430.

Über eventuelle Schädigungen des Herzens durch natürliche und künstliche Lichtbäder.

Von

I. JUNDELL, G. SVEDENIUS und H. BJERLÖV.

Frühere Untersuchungen von anderen Verfassern und von einem von uns (JUNDELL) in Zusammenarbeit mit HERLITZ und WAHLGREN (Acta paed., Vol. VIII, 1929) haben gezeigt, dass Lebertran, bestrahltes Ergosterin und Eigelb — also alle die chemischen Mittel, welche Rachitis heilen und vorbeugen können — bei Tieren Läsionen der inneren Organe hervorrufen können, die eventuell zum Tode der Tiere führen. Besonders eingehend hat man die Veränderungen studiert, die nach langdauernder Verabreichung mehr weniger mässigen Mengen der genannten Mittel im Herzen der Tiere entstehen, und MALMBERG hat entsprechende Beobachtungen an zwei Säuglingen gemacht. Bei solcher Behandlung entstehen im Herzen mehr weniger zahlreiche Herde, wo die Muskelzellen degenerieren und schliesslich durch Sarcolyse vollständig untergehen. In und um solche Untergangsherde proliferiert das interstitielle Bindegewebe, wodurch grössere und kleinere Narben entstehen. Dieser Prozess ist fleckenweise auch mit Kalkablagerung verbunden.

Am lebenden Tiere geben sich die Herzveränderungen kund durch Veränderungen im Elektrokardiogramm (Ecg), wobei vor allem Verlängerungen der Überleitungszeiten beobachtet werden (STENSTRÖM). Einer von uns (JUNDELL) hat zusammen mit STENSTRÖM (Acta paed., Vol. XII, 1932) untersucht, wie Säuglinge im

Alter von einigen Tagen bis zu einem Jahre bei Verabreichung von gewöhnlichen, therapeutischen Dosen von Lebertran, bestrahltem Ergosterin und Eigelb electrocardiographisch reagieren. Es zeigte sich hierbei, dass Veränderungen des Ecg's mit Verlängerung der Überleitungszeiten und Veränderungen der Form des Ecg's sich regelmässig nach ein- bis zwei-monatlicher Behandlung einstellten.

Diese Tatsachen waren ja geeignet die Frage zu erwecken, ob nicht nur die indirekte Ultraviolettbehandlung — so wird ja heute allgemein die Zufuhr von den D-vitaminhaltigen Substanzen wie Lebertran, Vigantol, Eigelb u. s. w. bezeichnet — sondern vielleicht auch die direkte Ultraviolettbehandlung, das heisst die direkte Bestrahlung des Menschen- und des Tierkörpers mit ultraviolettem Lichte, die erwähnten Herzerscheinungen hervorrufen könne. Eine von einem von uns (JUNDELL) zusammen mit HERLITZ und WAHLGREN ausgeführte experimentelle Untersuchung an Mäusen (*Acta paed.*, Vol. XII, 1932) spricht entschieden dafür, dass dem so ist. Bei allen Mäusen, welche mit langdauernder Quarzlampenbestrahlung (1—2 Stunden täglich während circa 200 Tage) behandelt worden waren, entstanden ausser malignen Tumoren am Schwanz bezw. an den Ohren Herzveränderungen von derselben Natur wie diejenigen, welche durch die genannten D-vitaminhaltigen Substanzen hervorgerufen werden können.

In der nachstehenden Untersuchung behandeln wir die Frage, wie das Herz des Menschen, speziell der Kinder, auf mehr weniger intensive natürliche oder künstliche Ultraviolettbestrahlung des Körpers reagiert.

Unser Kindermaterial wurde unter denjenigen Kindern ausgewählt, die von dem Verein »Barnens Dag» zum Sommeraufenthalt auf die Insel »Barnens Ö» in den äussersten Teilen der Scheeren Stockholms, nahe am offenen Ostsee verschickt werden.

Von diesen Kindern wurden im Frühling 1931 29 Kinder ausgewählt, von denen 15 für starke Sonnenbehandlung abgesehen waren und 14 als Kontrollen dienen sollten. Gleich vor der Reise nach »Barnens Ö» wurden die Kinder klinisch und von

einem von uns (BJERLÖV) elektrocardiographisch untersucht. Nur solche Kinder wurden gewählt, welche bei diesen Untersuchungen keine Besonderheiten zeigten. Am 12. Juni 1931 kamen die Kinder an »Barnens Ö« an und blieben dort ununterbrochen während 9 Wochen (bis zum 14. Aug. 1931), wonach sie wieder nach ihren Heimen in Stockholm zurückkehrten. Die für starke Sonnenbehandlung abgesehenen Kinder gingen während des ganzen Aufenthaltes auf der Insel von Morgens circa 9 Uhr bis abends circa 6 Uhr, so fern das Wetter es zuließ, im Freiem nackt herum, nur mit einer dünnen Schwimmhose bekleidet, die oben ungefähr in der Höhe des Nabels endete und nach unten nur die obersten Teile der Oberschenkel bedeckte. Diese Kinder badeten so weit möglich täglich und verbrachten dabei eine halbe Stunde am Seestrand ganz nackt, also ohne Schwimmhose.

Die Kontrollkinder dagegen blieben zwar auch während des ganzen Tages im freien, waren dabei aber immer so gekleidet, dass nur der Kopf sowie Hände und Füße und die untersten Teile der Unterarme und der Unterschenkel entblösst waren. Diese Kinder durften sich beim Baden nur einige Minuten für das Tauchen ins Wasser entkleiden. Überhaupt wurden diese Kinder, so weit dies zulässig sein konnte, wenigstens vor direkter Sonnenstrahlung geschützt.

Gleich nach der Rückkehr nach Stockholm konnten von den fraglichen Kindern, die während des Aufenthaltes auf der Sommerinsel unter stäter klinischer Beobachtung von einem von uns (SVEDENIUS) standen, 11 »Sonnenkinder« und 11 Kontrollkinder wieder elektrocardiographisch untersucht werden. Das Ergebnis dieser elektrographischen Untersuchungen war ganz negativ. Die kleinen Verschiedenheiten des zweiten Ecg's im Vergleich zum ersten Ecg, die sich überhaupt vorfanden, fielen ganz innerhalb der Grenzen der normalen Schwankungen und verteilten sich ausserdem ungefähr gleich auf die »Sonnenkinder« und die Kontrollkinder.

Leider war aber dies Ergebnis höchst wenig beweisend und zwar deshalb weil die Sonne dies Jahr sich entschieden verweigert hatte, an unserem Versuch mitzuwirken. Der Sommer

1931 war überhaupt in grossen Teilen Schwedens (und besonders auch in der uns hier interessierenden Gegend) einer der am wenigsten sonnenreichen, dessen man sich erinnern kann.

Im Herbst desselben Jahres (1931) wurde deshalb so fortgesetzt, dass die »Sonnenkinder« mit Quarzlamphenlicht behandelt wurden, während die früheren Kontrollkinder auch in der Fortsetzung als Kontrollkinder benutzt wurden. Die Art, nach welcher die Quarzlamphenbehandlung ausgeführt wurde, geht aus der Tabelle 1 hervor. Es handelt sich um 10 frühere »Sonnenkinder« im Alter von $4\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$ Jahren, welche während einer Totalbestrahlungszeit, die zwischen 72 und 1 475 Minuten wechselte, mit der Quarzlampe bestrahlt wurden. Die erste Bestrahlung, bei 80 cm Lampenabstand, dauerte 5 Minuten, dann allmähliche Verkürzung des Lampenabstandes und Verlängerung der Bestrahlungszeit. Zu diesen 10 behandelten Kindern haben wir 9 Kontrollkinder im Alter von 5 bis 7 Jahren, welche alle auch im Sommersversuch als Kontrollen gedient hatten. Diese kontrollkinder wurden im Herbst — ut aliquid fiat — 1—2 Mal in der Woche während je 5 Minuten mit roten Glühlampen bestrahlt.

Nach Ende der Bestrahlungen wurden alle diese Kinder wieder elektrocardiographiert. Das Resultat wurde auch jetzt ganz negativ, nämlich keine bemerkenswerte elektrocardiographische Veränderungen nach Ende der Bestrahlungen und ungefähr gleiche Verteilung der überhaupt vorkommenden Ecg-Variationen unter die zwei Gruppen.

Im Sommer 1932 machten wir einen weiteren Versuch bezüglich der Frage nach der Einwirkung der natürlichen Lichtbäder. Diese Versuchsserie wurde auch an Kindern ausgeführt, die für Sommeraufenthalt nach »Barnens Ö« gesandt wurden. Nur handelte es sich jetzt um ganz andere Kinder als die in den vorigen Versuchen studierten. Alle unsere Massnahmen waren sonst genau dieselben wie im Sommer 1931. Nur hatten wir im Sommer 1932 ganz besonderes Glück. Während der ganzen Zeit des Aufenthaltes der Kinder auf der Insel, $\frac{12}{6}$ — $\frac{14}{8}$ 1932, wirkte die Sonne mit vollem Herzen bei unserem Versuch mit. Der Sommer 1932 war nämlich einer

Tab. 1.

Namen	Alter Jahre	Zahl und Dauer der Bestr., Lam- penabstand	Totale Be- str.-zeit in Minuten	Behandlungs- termin
S. A. J.	5	66 Behandl., da- von 18 bei 60 cm während 30—40 Min.	1475	$7/9$ 31— $29/2$ 32
A. M. J.	5	20 Behandl., Max. 60—65 cm wäh- rend 20 Min.	258	$7/9$ 31— $2/12$ 31
E. H. J.	$6 \frac{1}{2}$	22 Behandl., Max. 60 cm während 19 Min.	276	$7/9$ 31— $2/12$ 31
P. A. K.	7	60 Behandl., da- von 19 bei 60 cm während 30—40 Min.	1313	$8/9$ 31— $29/2$ 32
P. G. B.	$4 \frac{1}{2}$	54 Behandl., da- von 15 bei 60 cm während 30—40 Min.	1213	$8/9$ 31— $29/2$ 32
I. L. C. S.	5	8 Behandl., Max. 75 cm während 13 Min.	72	$8/9$ 31— $9/10$ 31
M. H.	7	60 Behandl., da- von 16 bei 60 cm während 30—40 Min.	1313	$8/9$ 31— $29/2$ 32
A. B. W. L.	5	54 Behandl., da- von 13 bei 60 cm während 30—40 Min.	1118	$11/9$ 31— $29/2$ 32
G. A. B.	$7 \frac{1}{2}$	30 Behandl., Max. 60 cm während 20 Min.	453	$11/9$ 31— $14/12$ 31
K. G. S.	5	28 Behandl., da- von 7 bei 60 cm während 20 Min.	425	$4/12$ 31— $26/2$ 32

der allerschönsten und sonnenreichsten, der überhaupt in der Gegend vorzukommen pflegt.¹ Nach Rückkehr der Kinder von

¹ Laut den Angaben der Staatlichen meteorolog.-hydrograph. Anstalt strahlte in Stockholm die Sonne klar: Im Juni, bezw. Juli und Aug. 1931

der Insel standen uns zur Verfügung 11 Kinder, die während der genannten Zeit im ausgedehntesten Masse der Sonnenstrahlung ausgesetzt worden waren, und 10 Kontrollkinder, die während derselben Zeit vor wenigstens der direkten Sonnenstrahlung so weitgehend geschützt worden waren, wie es die Verhältnisse gestatteten.

Ein Vergleich zwischen den Elektrocardiogrammen vor der Reise nach der Insel und nach der Rückkehr von derselben ergab aber auch hier ein ganz negatives Resultat. Die Ecg-Unterschiede waren in beiden Gruppen nicht nennenswert und fielen nicht ausserhalb der physiologischen Grenzen. Ausserdem zeigte die Kontrollgruppe eher mehrere solche Unterschiede als die Sonnengruppe. (Siehe Tabelle 2.)

Tab. 2.

Sonnengebadete Kinder.					Kontrollkinder.				
R. M.	6	Jahre	Keine	Ecg. Untersch.	L. S.	5	Jahre	Keine	Ecg. Untersch.
S. B.	5	"	"	"	H. H.	7	"	"	"
B. G.	4	"	"	"	S. O. A.	6	"	"	"
M. B. L.	6	"	"	"	M. K.	6	"	"	"
L. B.	6	"	"	"	S. M. L.	6	"	Kleine	fys.
B. L.	6	"	"	"	T. S.	5	"	"	"
B. W.	6	"	"	"	B. S.	5	"	"	"
M. K.	7	"	"	"	I. O.	6	"	"	"
S. B.	5	"	Kleine	fys.	S. J.	5	"	"	"
N. E. L.	6	"	"	"	G. L.	5	"	"	"
A. L. G.	6	"	"	"					

Es soll besonders hervorgehoben werden, dass wir bei unseren vorliegenden Versuchen überhaupt nicht bestrebt waren zu prüfen, ob *maximale* Lichtbehandlung eventuell Herzläsionen hervorrufen kann. Für eine solche Untersuchung hatten wir kein Material und es fragt sich ja ausserdem, ob eine inten-

durchschnittlich pro Tag während 8.2, bzw. 6.1 und 6.9 Stunden, gleich 45, bzw. 34 und 45 % der längst möglichen Zeit. Die entsprechenden Ziffern für das Jahr 1932 waren: 9.6 bzw. 10.4 und 7.7 Stunden und 53 bzw. 58 und 50 %.

dierte solche Untersuchung an Menschen überhaupt zulässig wäre. Dass viele Leute auf eigener Faust sich einer solchen Behandlung aussetzen und dass eine solche, wegen der bestehenden Unkenntnisse über die fraglichen Verhältnisse, auch ärztlich oft verordnet wird, ist eine andere Sache. Mit unseren Versuchen wollten wir vorläufig nur die Frage beantworten, ob Lichtbehandlung von solchen Intensitäten, die in der medizinischen Therapie und Hygiene oft benutzt werden, vielleicht nachweisbare Herzscheidigungen hervorrufen kann. Durch unsere wenigen Beobachtungen scheint diese Frage preliminär in negative Richtung beantwortet werden zu können.

Bei dieser verneinenden Antwort wollen wir an die Untersuchungen FRANZ FABERS in Copenhagen erinnern, laut welchen eine einzige, 10 Minuten dauernde Quarzlampebestrahlung genügt, um ausgesprochene Rachitis bei Kindern zu heilen. Vergleichen wir diese Zeit von 10 Minuten mit unseren obigen, zwischen 72 und 1475 Minuten dauernden Bestrahlungen mit Quarzlampe, so geht schon daraus hervor, dass die Distanz zwischen therapeutischer und schädigender Dose bei der Quarzlampebestrahlung wahrscheinlich gross ist. Vielleicht dürfen wir dasselbe für die ultraviolette Sonnenstrahlung annehmen. Denn sicher wären unter den Verhältnissen, die im Sommer 1932 auf »Barnens Ö« herrschten, auch schwere Fälle von Rachitis zur Heilung gebracht worden mit nur einem Bruchteil von der ultravioletten Sonnenstrahlung, die auf unsere Kinder einwirkte. Man vergleiche hiermit die oben kurz erwähnte Untersuchung von einem von uns (JUNDELL) und STENSTRÖM, wo D-Vitaminsosen in Mengen und während einer Dauer, die in der Therapie vielleicht am öftesten vorkommen, elektrokardiographische Veränderungen hervorriefen.

Mit der vorliegenden Untersuchung ist die im Titel der Arbeit angedeutete Frage nur angeschnitten worden. Unser Material ist gar zu klein und unsere Versuchsbedingungen gar zu wenig variierend, um irgend Massen sichere Schlüsse zu gestatten. Unsere Untersuchung ist hauptsächlich als eine Mahnung gemeint für Andere, die vielleicht über grösseres und mehr abwechselndes Material verfügen, als uns zu Gebot

stand, und die das Material unter mehr wechselnden Bedingungen beobachten können, als dies uns möglich war.

Würde es sich bei fortgesetzten Untersuchungen zeigen, dass die Distanz zwischen therapeutischen und schädigenden Ultraviolettbestrahlungsdosen gross ist, eventuell grösser als die entsprechende Distanz bei indirekter Ultraviolettbehandlung (siehe die Untersuchung von JUNDELL—STENSTRÖM), so wird man sich fragen müssen, in welcher Weise sich der Körper bei Ultraviolettbestrahlung vor einer schädlichen Überproduktion oder einer schädlichen Aufstapelung von D-Vitamin schützt (z. B. durch exkretorische Regelung des Vorrats an Provitamin oder D-Vitamin, durch inneren Abbau bzw. Inaktivierung schon gebildeten D-Vitamins, durch die D-vitamindestruierende fortgesetzte Ultraviolettstrahlung mit oder ohne Mitwirkung der Hautzellen, dadurch dass — laut der wichtigen Beobachtung von ALFRED HESS — die Wirkung des Ultraviolettlichtes durch Ultrarotstrahlung beeinträchtigt wird, durch Abstossen überschüssigen Provitamins oder D-Vitamins nach aussen im abschilferndem Hautepithel u. s. w.).

Zusammenfassung.

An einer Zahl von Kindern wurde elektrographisch untersucht, ob natürliche Sonnenbäder bzw. Quarzlampenbäder Herzerscheinungen hervorrufen können von der Natur, die man durch perorale Zufuhr von D-vitaminhaltigen Substanzen bei Menschen und Tieren hat nachweisen können. Die Intensität der Bestrahlungen, die in den Versuchen benutzt wurden, war von der Grösse, die in der Therapie und Hygiene praktisch oft vorkommt. Das Ergebnis war, dass Bestrahlungen von solchen Intensitäten keine elektrokardiographisch nachweisbare Herzscheidigungen hervorrufen. Doch kann ein sicheres Urteil in der Frage, ob (solche oder stärkere) Ultraviolettbestrahlungen Herzscheidigungen hervorrufen können, erst durch mehr umfassende und unter mehr wechselnden Versuchsbedingungen ausgeführte Untersuchungen gewonnen werden.

L'Injection de lipiodol dans la cavité du péricarde en cas de péricardite exsudative.

Par

PAUL W. FRITSCH.

Depuis que SICARD & FORESTIER ont publié en 1922 les résultats que leur avait donnés le lipiodol en facilitant les explorations radiographiques, l'emploi de ce produit comme moyen diagnostique s'est de plus en plus répandu; il est même des auteurs à penser que le lipiodol exerce une certaine action thérapeutique. C'est surtout dans les affections des organes respiratoires & du système nerveux qu'on s'en est servi, mais on y eut également recours & avec succès pour d'autres organes. Dans leur mémoire intitulé »Lipiodol in the diagnosis of thoracic disease» (1928), CHANDLER & WOOD mentionnent aussi, parmi les indications de l'emploi du lipiodol, »peut-être certains cas de péricardite exsudative chronique». La grande monographie de SICARD & FORESTIER — »Diagnostic & thérapeutique par le lipiodol» (1928) — ne signale pourtant pas son utilisation à l'égard des péricardites.

Dans la littérature médicale je n'ai découvert que 3 cas où l'on ait eu recours au lipiodol dans la péricardite. En 1925 & en 1926, FIESSINGER & LEMAIRE relatent une observation de péricardite purulente tuberculeuse chez un homme de 34 ans. Trois ponctions du péricarde furent pratiquées. Pour deux d'entre elles on injecta 5 cc. de lipiodol. Après la seconde ponction l'épanchement ne se reproduisit pas; il n'existait aucun signe d'adhérences & les symptômes rétro-cédèrent. Six mois plus tard, l'état du patient s'aggrava considérablement en raison surtout de lésions tuberculeuses déve-

loppées en d'autres organes, notamment dans le système nerveux; on exécuta une nouvelle ponction du péricarde & l'on injecta 5 cc. de lipiodol. Bientôt après le malade succombait. L'autopsie montra des tubercules multiples du cerveau, sans parler d'autres lésions. Le péricarde contenait environ 50 cc. d'un liquide purulent, d'aspect crémeux. A l'œil nu, on ne voyait pas de lipiodol. Les feuillets séreux du péricarde, surtout le viscéral, étaient épaissis, blanc jaunâtre, fibrineux. Les auteurs n'osent pas formellement attribuer l'amélioration de la péricardite à l'injection de lipiodol; mais ils considèrent la chose comme vraisemblable. Ils insistent sur la valeur diagnostique de l'injection qui permet d'exclure la présence éventuelle d'une pleurésie purulente encapsulée au voisinage du cœur. L'observation clinique & l'autopsie leur semblent autoriser cette conclusion que le lipiodol exerça une heureuse influence fonctionnelle.

Dans un cas de péricardite tuberculeuse avec exsudat séro-hémorrhagique chez un homme de 24 ans, CASTEX pratiqua tout d'abord une ponction & retira par aspiration 300 cc. d'exsudat, puis il injecta 100 cc. d'air; plus tard, il retira de nouveau par ponction 100 cc. d'exsudat & injecta 20 cc. de lipiodol. Il pense que, grâce au lipiodol, les radiographies prises en différents plans lui permirent de préciser le degré des lésions péricardiques, la présence ou l'absence d'adhérences, ainsi que leur étendue. Par contre, il n'observa aucune action curative. Vingt jours plus tard, une nouvelle ponction fut exécutée & d'après les constatations faites, l'auteur estime qu'une quantité de lipiodol extrêmement petite avait été résorbée. Par suite, il croit à la possibilité d'un effet curatif & considère l'injection comme inoffensive.

En 1929, ACKERMAN relatait un cas de péricardite tuberculeuse aiguë chez un homme de 48 ans. Au total, il exécuta 43 ponctions avec aspiration de l'exsudat & injection d'air. En deux occasions il injecta de plus, une première fois, 10 cc. de lipiodol, une seconde fois, 30 cc. d'huile goménolée à 4 %. L'injection lui avait paru indiquée pour trois raisons: 1) afin de rechercher s'il existait des adhérences basales; 2) afin d'éviter

la formation d'adhérences; 3) afin de diminuer la sécrétion de l'exsudat. Le lipiodol provoqua une réaction fébrile immédiate & suivie d'une amélioration prolongée. Après l'injection de goménol la réaction fut moindre & l'amélioration moins frappante. ACKERMAN pense que la réaction consécutive à l'injection de lipiodol diminua la virulence & le nombre des bacilles tuberculeux. Au bout de trois semaines la température était normale. Les premières injections se firent en juin 1928. Le patient mourut en janvier 1930; abstraction fait des symptômes cardiaques, il offrait alors une pleurésie & une tuberculose de la colonne vertébrale. L'auteur estime que le traitement prolonga de un an & demi la vie du patient.

Au cours de l'été 1930, durant mon stage dans le service des enfants de l'hôpital de Norrköping, entraît à l'hôpital une fillette de dix ans & neuf mois. Elle avait présenté une polyarthrite à l'âge de quatre ou cinq ans &, depuis lors, elle souffrait d'une cardiopathie. En ces dernières années elle avait quelquefois ressenti ses anciennes douleurs articulaires. Pas d'hérédité ni d'exposition à la contagion tuberculeuse. Depuis deux semaines elle est languissante & sujette à tousser; en même temps il s'est développé peu à peu des douleurs dans la moitié gauche de la poitrine. La semaine qui précède son admission, elle a gardé le lit avec fièvre de 39° à 40° . A son admission, elle est fort pâle & son état général paraît grave; elle est passablement maigre & les muscles sont assez flasques. A la percussion, la limite du cœur est, du côté droit, à 5.5 c. de la ligne médiane. L'angle formé par le cœur & le foie est obtus. A gauche, la matité s'étend jusque dans le flanc. Léger frémissement à la surface entière du cœur, mais surtout à la base; on perçoit un bruit surajouté sous forme de frottements rudes, synchrones aux contractions du cœur & suffisamment intenses pour couvrir presque entièrement un souffle systolique & diastolique. Pression sanguine: 110/70. Sur la face externe du poumon gauche, à partir de son milieu, et sur la face postérieure de ce même poumon, à partir du milieu de l'omoplate, on constate, en descendant vers la base, une matité croissante et l'affaiblissement du murmure de respiration. Le foie, sensible au palper, descend à deux travers de doigt au-dessous des arcs costaux sur la perpendiculaire passant par le mamelon. Du jour de l'admission (25.7) au 7.7, température de 38° à 39° . Réaction de sédimentation, lors de l'entrée: 60 mm. en une heure. Ré-

action de Pirquet fortement positive. L'examen radiographique montre un agrandissement de l'ombre du cœur dans toutes les directions; l'ombre est de forme triangulaire; effacement de l'angle cardio-hépatique. A la base du poumon gauche, condensation diffuse qui, en dehors, a l'aspect d'un mince capuchon. Exsudat. Pas de condensations visibles du parenchyme. Le 30.7, l'état général s'est fortement aggravé. Dyspnée, respiration gémissante, cyanose. La malade se plaint de douleurs dans la région cardiaque. Les frottements rudes surajoutés qui se percevaient dans la région précordiale sont moins prononcés. L'examen radiographique montre que l'ombre du cœur s'est encore agrandie (fig. 1). Ponction du péricarde dans le 5^e espace intercostal en dehors de la limite radiographique du cœur; l'aiguille est ensuite obliquement dirigée vers le cœur. On obtient 2 cc. d'un exsudat hémorragique, puis du sang; la ponction est de ce fait interrompue. Pas de réaction à la suite de l'intervention. Le 31.7, l'état général est mauvais & la jeune malade semble devoir succomber d'un instant à l'autre. A gauche & en arrière, à partir du milieu de l'espace compris entre le sommet et la base matité, respiration bronchique, ainsi que râles humides ou secs. Une ponction de la plèvre dans le flanc donne une faible quantité d'un exsudat blanc-jaunâtre, presque limpide. A la ponction du péricarde dans le 5^e espace intercostal, sur la perpendiculaire passant par le mamelon, on retire environ 75 cc. d'un exsudat légèrement hémorragique (une malchance ne permit pas d'en effectuer la mensuration rigoureuse). Injection de 2 cc. de lipiodol. Après la ponction la dyspnée diminue. Dans l'exsudat on trouve des globules du pus & des pneumocoques.

Après l'injection de lipiodol l'examen radiographique montre un fin dépôt de substance opaque dans les parties basales & latérales du sac péricardique. Pas de diminution évidente de la quantité de l'exsudat. Après la ponction du péricarde l'état général s'améliore peu à peu & les douleurs cardiaques sont moindres. Le 4.8, il n'y a qu'une dyspnée modérée & une cyanose insignifiante. A la percussion, la matité cardiaque a diminué du côté droit. Les frottements rudes se perçoivent avec un peu plus d'intensité à la surface du cœur. Dans le flanc gauche la matité a augmenté: une ponction pleurale faite dans cette même région donne 130 cc. d'un exsudat jaune verdâtre. On n'y trouve pas de bactéries. Cellules en nombre modéré: surtout des leucocytes (fig. 2). Rtg. 5.8. Le 10.8, l'état général s'est grandement amélioré. Le cœur donne les mêmes signes qu'auparavant. La matité du poumon gauche a diminué. Pas d'indices de pneumonie. Dans la suite la malade est en somme afebrile. Le 14.8, on

n'entend aucun bruit de frottement du côté du cœur. Le souffle systolique & diastolique est devenu très manifeste. Aux poumons rien de pathologique. Le 18.8 (fig. 3), l'examen radiographique montre que les phénomènes exsudatifs du péricards sont en régression. L'ombre du cœur est du type mitral. Les altérations pleuro-pneumoniques de la base gauche sont aussi en régression. Le 21.8, la malade sort exempte de symptômes.

Elle revient le 5.2.32 en état de non compensation, mais sort améliorée le 23.3.32. L'examen radiographique indique à ce moment la persistance de quelques petites taches opaques dans le péricarde (fig. 4).

Voici donc une fillette de dix ans avec un épanchement pleurétique aigu, une pneumonie gauche à développement progressif, une ancienne lésion mitrale & une périardite exsudative. Elle était tombée malade deux semaines avant son admission & son état général s'aggrava pendant les premiers jours de son hospitalisation au point qu'on s'attendait à la voir expirer d'un moment à l'autre. La ponction du péricarde & l'injection de lipiodol produisirent néanmoins une amélioration qui, dans la suite, après une ponction pleurale fit de rapides progrès. Dans l'exsudat péricardique on trouvait des pneumocoques. La patiente continue à vivre & l'on ne constate aucun signe d'adhérences du péricarde.

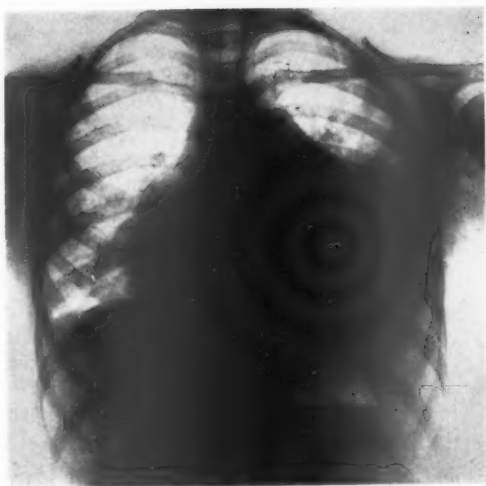


Fig. 1.

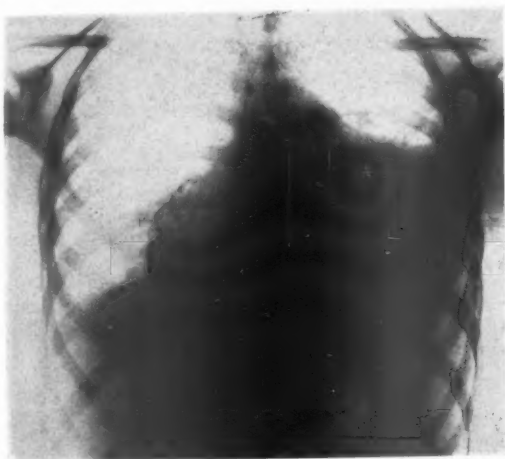


Fig. 2.

Fritsch.



Fig. 3.

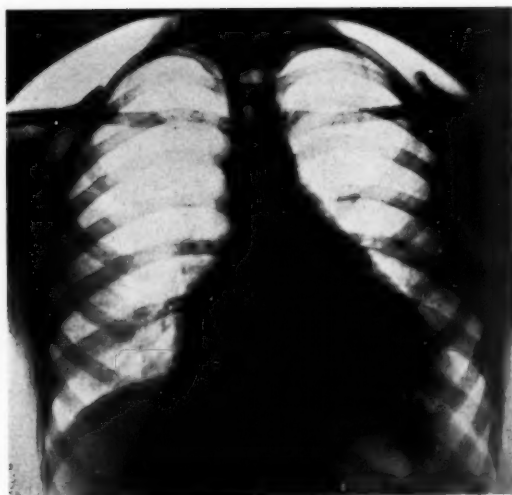


Fig. 4.

AUS DEM SACH'SCHEN KINDERKRANKENHAUSE, STOCKHOLM. CHEFARZT:
MED. DR. H. ERNBERG, UND AUS DER PATHOLOGISCHEN ABTEILUNG
DES KAROLINISCHEN INSTITUTES, STOCKHOLM. CHEF: PROF. MED.
DR. F. HENSCHEN.

Ein Fall von Haemangioma cavernosum congenitum mit tödlichem Ausgang.

Von

ANNA-STINA PETTERSSON und RAGNAR ROMANUS.

Als kongenitale Tumoren bezeichnet man die Neubildungen, die bei der Geburt oder in der allerersten Lebenszeit beobachtet werden und schon dann eine solche Grösse erreicht haben, dass sie offenbar früher entstanden sein müssen. Für die Ursache der Entstehung dieser Tumoren hält man im allgemeinen Entwicklungsstörungen irgendwelcher Art. Unter diesen Tumoren kommen gewisse Formen von Sarkom, Mischgeschwülste, Lymphangiome — besonders Lymphangioma cysticum colli congenitum — und Hämangiome vor. Vereinzelt wurde auch Gliom und Karzinom bei der Geburt beobachtet.

Hämangiome sind die allerhäufigsten Tumoren im Kindesalter und, wie gesagt, meistens kongenital, und zwar die häufigsten von allen kongenitalen Tumoren. KRAMER fand bei einer Zusammenstellung aus den Kinderkrankenhäusern in Zürich, 1904, dass diese Tumoren in 82 von 142 Fällen unmittelbar nach der Geburt beobachtet worden waren. Mädchen sollen in dieser Beziehung mehr prädisponiert sein als Knaben, nach dem erwähnten Verfasser betrug die Zahl der Mädchen im obenerwähnten Material 71,4 %. Ungefähr zum selben Resultat kam u. a. auch GESSLER an einem Material von ungefähr 1,100 Fällen. Dieses überwiegende Vorkommen bei Mäd-

chen wird jedoch von einigen Verfassern bestritten, z. B. von GRAFF, nach dessen Ansicht die scheinbar grössere Frequenz darauf beruht, dass bei diesem Leiden für Mädchen öfter ärztliche Hilfe in Anspruch genommen wird als für Knaben. Die Hämangiome lokalisieren sich meistens im Gesicht, in 42 % nach KRAMER, sodann am Rumpf in 28 % und an den haarbekleideten Teilen des Kopfes in 10 %. GESSLER fand eine Lokalisation am Kopf in 75 %, am Rumpf in 12 %.

Die Hämangiome sind Gefässgeschwülste, die, nach der wohl von den meisten anerkannten Theorie RIBBERT's aus einer auf ein begrenztes Gebiet beschränkten Anomalie der ersten Gefässanlage ihren Ursprung nehmen und in der Weise entstehen, »dass sich bestimmte Gefässkomplexe nicht im Rahmen des allgemeinen Gewebsaufbaues, sondern als in sich abgeschlossene Gebilde mit grosser Wachstumsintensität entwickeln«. Sie lokalisieren sich mit Vorliebe in der Haut und Schleimhaut, aber auch in der Leber, den Muskeln und in seltenen Fällen in den Knochen, dem Herzen und den Lungen; nicht gar selten wurden sie im Larynx beobachtet. Sie sind nach KRAMER's Zusammenstellung in 28 % multipel und dann gewöhnlich in der einen Körperhälfte lokalisiert. Mitunter sieht man, dass sie sich längs einem Nerv ausbreiten, z. B. längs dem Ausbreitungsgebiete des Trigeminus.

Die Hämangiome werden in der Regel in 5 verschiedene Gruppen eingeteilt, deren Namen in verschiedenen Literaturangaben allerdings etwas variieren. 1. Haemangioma capillare, telangiectaticum oder simplex — die kapillare Form. 2. Haemangioma cavernosum — die kavernöse Form. 3. Das senile warzenförmige Hämangiom. 4. Angioma racemosum arteriale et venosum — das artielle und venöse »Ranken-Angiom«. 5. Angio Elephantiasis Kaposi.

Die *kapilläre* Form ist im Kindesalter die häufigste und besteht aus dicht aneinander liegenden Kapillaren mit gut differenziertem Endothel und geringer Bindegewebsmenge zwischen den Gefässen. Dieser Typus von Hämangiomen ist in den oberflächlichsten Teilen der Haut lokalisiert. Sie erheben sich gar nicht oder nur unbedeutend über die Ober-

fläche und haben das Aussehen mehr oder weniger ausgesprochener, in Bezug auf die Grösse variierender rotvioletter Verfärbungen der Haut, die bei Druck erblassen und bei Erhöhung des Blutdruckes, z. B. bei Schreien, eine intensivere Farbe annehmen. Bei Säuglingen sind sie eine äusserst häufige Erscheinung und finden sich nach DEPAUL bei $\frac{1}{3}$ aller Neugeborenen vor. Je nach der Farbintensität werden sie *Naevus flammeus* oder *vinosus* genannt. Die Mehrzahl ist im Nacken, ungefähr in der Mittellinie am Haaransatz oder an der Stirn oberhalb der Glabella lokalisiert und wird meistens nach einigen Monaten spontan kleiner oder verschwindet.

Die zweite Gruppe, das *Haemangioma cavernosum*, ist in der Regel in der Kutis oder Subkutis, der Mukosa oder Submukosa lokalisiert. Es besteht aus korn- bis maiskorngrossen Bluträumen, die mit Endothel ausgekleidet und mit langsam zirkulierendem Blut gefüllt sind, so dass Thrombosen und Thrombophlebitiden in ihnen leicht entstehen. Das Stützgewebe ist zellarmes Bindegewebe mit Beimengung von elastischem Gewebe, das die Grössenveränderung der Geschwulst durch Ab- und Anschwellung ermöglicht. Sie erheben sich bedeutend über die Hautdecke, und haben eine je nach der Dicke der bedeckenden Haut oder Schleimhaut zwischen blaurot und normaler Hautfarbe variierende Färbung. Die kavernösen Hämangiome werden daher ihrerseits in oberflächliche und tiefe eingeteilt. Die oberflächlichen liegen hauptsächlich in der Kutis und Mukosa und sind stark rotblauschimmernd, die tiefen gehen von der Subkutis und Submukosa aus.

Die dritte Gruppe, die *senilen warzenförmigen Angiome*, sind eine Mittelform zwischen den beiden vorhergehenden Gruppen. Sie sind gut abgegrenzt und erreichen vor dem höheren Alter keine nennenswerte Entwicklung.

Der vierte Typus, *Angioma racemosum arteriale et venosum*, ist sehr selten. Diese Form kommt meistens an den Extremitäten und im Gesicht vor und besteht in Neubildung, Schlingelung und Erweiterung einer oder mehrerer Arterien resp. Venen, eventuell auch Kapillaren.

Die fünfte Gruppe, *Angioelephantiasis Kaposi*, ist noch

seltener als der nächst vorher beschriebene Typus. Hier beteiligen sich ausser den Gefässen — hauptsächlich den Venen — auch die verschiedenen Schichten der Kutis und Subkutis durch aktive Proliferation an der Tumorbildung.

Der Übergang zwischen diesen verschiedenen Gruppen ist nicht scharf, so kann beispielsweise ein Haemangioma simplex in ein Kavernom übergehen und ein Kavernom in der Peripherie als Teleangiektasie anwachsen.

Histologisch sind alle diese Formen gutartig.

Man ist ja in der Regel geneigt, die kongenitalen Hämangiome nicht nur pathologisch-anatomisch, sondern auch klinisch für gutartige Geschwülste zu halten, die bei der Geburt im allgemeinen klein oder von unbedeutender Grösse sind. In einer Reihe von Fällen sieht man sie spontan verschwinden oder ihre Farbenintensität und Grösse geringer werden, in anderen Fällen wachsen sie sehr langsam, ungefähr im selben Mass wie der übrige Körper, in wieder anderen wachsen sie rasch, entweder gleich nach der Geburt, erst bei der Pubertät oder später. Dass diese Tumoren schon bei der Geburt eine beträchtliche Grösse erreicht haben und später infolge von raschem Wachstum durch Druck auf lebenswichtige Organe in einigen wenigen Monaten zum Tode führen, gehört dagegen zu den Seltenheiten. Ein solcher Fall wurde im Frühjahr 1931 im Sachs'schen Kinderkrankenhause behandelt und soll hier in Kürze mitgeteilt werden.

Anamnese: 2 Monate alter Knabe, der jüngere von zwei Geschwistern. Brustkind. Geburtsgewicht 4 $\frac{1}{2}$ kg. Hereditär nichts von Interesse.

Seit der Geburt über der linken Schulter ein grosser bandförmiger Wulst, der die Eltern nicht beunruhigt hatte, weil man ihn für eine gutartige angeborene Geschwulst hielt. Die Grösse oder das Aussehen veränderte sich nicht, bis ca. 10 Tage vor der Aufnahme punkt- und streifenförmige Blutungen an der sie bedeckenden Haut beobachtet wurden; gleichzeitig hatte ein zunehmender gellender Husten und stridoröse Atmung beim In- und Expirium begonnen. In den letzten 5 Tagen vergrösserte sich ausserdem der Tumor beträchtlich, und Husten, Stridor und Dyspnöe nahmen stark zu, besonders bei Unruhe.

Status bei der Aufnahme: Ziemlich guter Allgemeinzustand. Guter Turgor und Tonus. Blässe. Hb 64 % (Autenrieth). Rote Blutk. 3,520,000, weisse Blutk. 13,000. Diff.-Zählung: Neutrophile Leukozyten 38 %, eosinophile Leukozyten 3 %, Lymphozyten 50 %, Myelozyten 4 %, Übergangsformen 5 %, Diazo negativ. Tuberkulinprobe bis 1 mg. negativ. Herz: o. B., Lungen: Abgeschwächtes Atemgeräusch am Platze des Tumors.

Von der zweiten Rippe auf der Vorderseite lateral und von der linken Axille ein gut 3 Querfinger breiter, über die Schulter



Fig. 1.

ungefähr gleich hoher, blauschimmernder, etwas kissenartiger, ungleichmässiger Tumor, der sich über die linke Schulter auf den Rücken, schräg medial nach hinten bis etwas über die Mittellinie auf die rechte Seite ungefähr in der Höhe der Skapulamitte fortsetzt. Die Haut über ihm ist, — besonders an der Schulter und dem angrenzenden Rückenteil — teilweise an den darunterliegenden Tumor fixiert, teils blauschimmernd, teils von normaler Farbe, teils, auf der Vorderseite, blaugrün verfärbt mit punkt- und streifenförmigen frischeren Blutungen. Der Tumor ist übrigens ziemlich gut gegen die Umgebung abgegrenzt. Auf

der Brust eine 2—3 Querfinger breite Dämpfung auf beiden Seiten vom Sternum. Röntgenaufnahme des Thorax zeigt über dem ganzen oberen Mediastinum auf beiden Seiten einen Weichteilschatten von Tumorcharakter, der sich in beide Lungenfelder hineinbuchtet, so dass das Mediastinum in seinen oberen Teilen überall ungefähr dieselbe Breite hat wie der Herzschatten an der Basis. Im diffusen homogenen Weichteilschatten markieren sich die verengten Bronchien auf beiden Seiten ungefähr in der Breite einer Stricknadel (Dr. Å. ÅKERLUND).

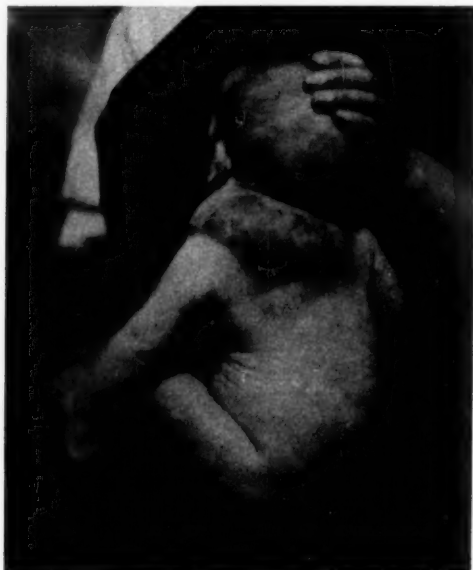


Fig. 2.

Der äussere Tumor wuchs sodann in den ersten 2 Monaten des Spitalsaufenthaltes rasch, so dass man in der ersten Zeit jede Woche eine deutliche Veränderung der Grösse merkte. — Die obigen Abbildungen zeigen Aussehen und Grösse des Tumors 10 Tage nach der Spitalsaufnahme. — Gleichzeitig mit dem verstärkten Wachstum des Tumors ausserhalb des Brustkorbes nahmen auch Stridor, Dyspnöe und Husten zu, und es traten schwere Zyanose- und Erstickungsanfälle auf, anfangs nur beim Essen, später auch sonst, und das Kind zeigte dann auch in Ruhe einen hochgradig beschwerlichen Stridor. Röntgenologisch war jedoch

2 Monate nach der Aufnahme keine augenfällige Vergrösserung des intrathorakalen Tumors zu konstatieren. Nach 3-monatigem Spitalsaufenthalt — das Kind war nun 5 Monate alt — stiess eine Bronchopneumonie hinzu, die zum Tode führte. S. R. hatte sich die ganze Zeit bei ungef. 2 mm./1 Std. gehalten, nur kurze Zeit vor dem Exitus im Anschluss an die hinzustossende Pneumonie war sie erhöht. Auch die Anämie war stärker geworden, eine Woche vor dem Ableben betrug der Hb.-Wert 47 %; Zahl der roten Blutkörperchen 3,020,000.

Obduktion 23.IV. 1931. (Professor F. HENSCHEN.) Blasse Hautfarbe, Körperfülle reduziert, schlaff. An der linken Seite von Brust, Hals, Schulter und den angrenzenden Teilen des Rückens (an der Skapularegion und in der linken Axille), sieht man eine grosse rundliche Auftreibung, über der die Haut teils gewöhnliches Aussehen zeigt, teils stark rotblau-grauviolett fleckig, zum grossen Teil nicht verschiebbar, dünn und infiltriert ist. Die Anschwellung ist ziemlich fest, von elastischer Konsistenz.

Bei Entfernung des Brustbeines ziehen sich die Lungen zusammen, und an der Stelle des Thymus wird eine grosse, fast schwarzviolette Neubildung sichtbar, die bedeutend grösser ist als das nach unten verschobene Herz. Die Oberfläche glatt, mit angedeuteter Lappung. Das lockere mediastinale Bindegewebe der Umgebung ist teilweise ödematös durchtränkt. Der Thymus liegt als dunkel graurotes Gebilde oben im Jugulum, von der Neubildung gut abgegrenzt.

Pleura, Herz, Herzbeutel o. B. Die Lungen: klein, hell. Nach hinten basal bilateral kleinere konfluierende rotgraue, feste Bronchopneumonien.

Die Neubildung geht ohne scharfe Abgrenzung nach oben in das geschwollene, rote Halsbindegewebe über. Nach hinten reicht sie um den Ösophagus und die Aorta — ohne deren Lumen augenfällig zu verengern — bis zum Periost der Wirbelsäule. Die Hauptbronchien hochgradig verengt, so dass der Durchmesser ihres Lumens nicht grösser ist als der einer Stricknadel. Nach oben links scheint sich die Geschwulst durch die Brustwand direkt in die in der linken Schulter und linken Axille liegende Tumormasse fortzusetzen.

Freipräparierung von der Haut über der Schulter ist äusserst schwer, stellenweise durch die starke Infiltration unmöglich, und wird zum Teil in Geschwulstgewebe gemacht. Die Tumormasse ist hier dunkelrot, von gröberen und feineren Bindegewebszügen durchzogen, leicht gelappt, mit bald mehr hellroten, bald schwarzroten Lappen von Erbsen- bis Bohnengrosse und stark blutend.

Am besten begrenzt ist der Tumor gegen die leicht abgeplattete Brustwand.

Mikroskopische Untersuchung: Das Aussehen des Tumors wechselt stark von Sehfeld zu Sehfeld, im grossen ganzen kann man aber 3 verschiedene Haupttypen mit sehr fliessenden Übergängen unterscheiden.

1. Ein kompaktes, sehr zellreiches Geschwulstgewebe mit spindelförmigen Zellen, das bei oberflächlicher Betrachtung an Spindelzellensarkom erinnert. Bei genauerer Untersuchung findet man jedoch, dass die Kerne nicht, wie es bei diesen zu sein pflegt, parallel sind, sondern unregelmässig liegen: ausserdem sieht man eine grosse Menge von blutkörperchengefüllten Lumina; in der Regel sind sie recht klein, und oft enthalten sie nur ein einziges Blutkörperchen. Die Zellen zwischen diesen Lumina, die Geschwulstzellen, gleichen tatsächlich Angioblasten in frischem Granulationsgewebe und kleiden die kleinen, blutgefüllten Hohlräume aus. Dieser Typus von Tumorgewebe wird vielleicht hauptsächlich in den peripheren Teilen angetroffen, wo die Geschwulst ohne scharfe Grenze Muskulatur, Fettgewebe und Haut infiltriert.

2. Man findet dann ohne Schwierigkeit Entwicklungs- und Übergangsformen zum zweiten Haupttypus; die Blutgefässlumina nehmen an Grösse zu, das Gewebe zwischen ihnen nimmt dagegen ab. Dieser Typus, der gleichfalls im allgemeinen sehr zellreich ist, besteht mitunter praktisch genommen nur aus dichtliegenden, von Endothel ausgekleideten, weiten Blutgefässlumina.

3. Im letzten Haupttypus treten deutliche Fibroblasten in variierender Menge zwischen den Gefässlumina auf. An vielen Stellen liegen grobe, etwas hyalinisierte, ziemlich kernarme Bindegewebstrabekeln zwischen grossen, unregelmässigen, blutenhaltenden Hohlräumen mit einfacher Endothelschicht. Die Wände zwischen verschiedenen Hohlräumen und vielleicht auch angrenzende erweiterte Kapillaren scheinen an mehreren Stellen zu atrophieren und noch grössere Kavernen zu geben, in welchen Wandreste wie Septa ins Lumen hineinragen. Oft sind die blutgefüllten Lumina zusammengefallen und bilden dann spaltförmige Öffnungen zwischen den groben Bindegewebstrabekeln.

Der Tumor ist von einem groben Bindegewebsstroma eines einigermaßen abweichenden Charakters durchzogen, einem mehr geordneten und präformierten Bindegewebe, das wahrscheinlich aus Resten des ursprünglichen Gewebes besteht. In diesen Stromabalken, die sich netzförmig verzweigen, liegen grössere Gefässe und auch Nerven.

Hie und da finden sich ausserdem hyaline, kugelförmige,

spärlich kapillare Gefässe enthaltende Gebilde, die wahrscheinlich durch einen mehr lokalen Hyalinisierungsprozess derselben Art wie im Bindegewebe zwischen den kavernenösen Hohlräumen oder durch Hyalinisierung einer Thrombe in einem solchen Hohlraum hervorgerufen sind.

Ferner sind eine Anzahl verstreuter, frischer Blutungen und Reste älterer Blutungen zu beobachten.

Die u. a. von W. PICK in senilen Angiomen nachgewiesenen Übergangsformen und der Zusammenhang zwischen Angioblasten und Fibroblasten sind hier an mehreren Stellen schön illustriert: eine weitere Stütze für die Ansicht Maximows über den engen genetischen Zusammenhang des Bindegewebes mit dem peripheren Endothel.

Im Korium sind die Geschwulstmassen oft rund um die Talg- und Schweissdrüsen oder in deren Nähe lokalisiert; nach RIBBERT geht die Neubildung und Proliferation gerade von den dort befindlichen Kapillarschlingen aus.

P. A. D. Haemangioma cavernosum mediastini, colli, dorsi et axillae sin. (histologisch benign), Bronchitis purulenta, Pneumonia catarrhalis bilat.

Zusammenfassung: Es liegt hier also bei einem zur Zeit der Aufnahme ins Krankenhaus 2 Monate alten Knaben ein grosses, kongenitales, kavernenöses Hämangiom vor, das durch rasches Wachstum und Druck auf lebenswichtige Organe binnen einiger wenigen Monate zum Tode führt. Das Hämangiom ist im Inneren des Brustkorbs am Platze des Thymus — aber ohne Zusammenhang mit diesem — symmetrisch gelegen und geht ohne scharfe Abgrenzung in einen mehr als zweifaugrossen, ausserhalb dem Brustkorb auf der linken Seite gelegenen Tumor vom selben Aussehen über. Das Kind hatte stark ausgesprochene, zunehmende subjektive Beschwerden in Form von Husten, Dyspnöe, Stridor beim In- und Expirium und Anfälle von schwerer Zyanose. Ausserdem eine hochgradige Anämie, die vielleicht durch die Blutungen im Tumor und seiner Umgebung und durch die relativ grossen Blutmengen zu erklären sind, die die gewöhnlichen Blutzirkulation durch Stagnation im Tumor entzogen wurden.

Wir suchten in der Literatur nach ähnlichen Fällen. Einen vollständig identischen fanden wir nicht publiziert, ein

paar ähnliche Fälle aber, wo der Tumor indes schon bei der Geburt eine solche Grösse hatte, dass er eine Störung oder ein Hindernis für die Entbindung mit sich brachte, sind beschrieben und sollen hier kurz erwähnt werden.

So referierte STIEFEL einen Fall, wo das Kind, ein Mädchen, schon bei der Geburt an der linken Seite des Halses ein kindskopfgrosses Hämangiom hatte, das an der Haut fixiert war, sonst aber in lockerer Verbindung mit der Umgebung stand. Das Kind wurde spontan geboren, war aber bei der Geburt zyanotisch und starb nach 11 1/2 Stunden.

NEUHAUS schilderte einen ähnlichen Fall, ein kleines Mädchen, mit einem bei der Geburt mehr als faustgrossen Hämangiom auf der linken Seite der Brust, das ein Entbindungshindernis bildete, weshalb Dekapitation gemacht werden musste. Ausserdem hatte das Kind multiple Hämangiome auf der Ul-narseite des linken Armes.

Dass Hämangiome, diese histologisch benignen Geschwülste, vom klinischen Bilde der gutartigen Geschwülste — dem expansiven und langsamen Wachstum mit scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung — abweichen können, ist ja seit langem bekannt. Sie können nämlich trotz Beibehaltung ihrer histologisch benignen Struktur ihren Charakter ändern und die für eine maligne Geschwulst typischen Eigenschaften annehmen: rasches, infiltratives Wachstum, das weder Muskeln noch Knochen schont, Metastasierung und lokale Rezidivbildung nach Exstirpation.

So hat KONJETZNY einen von ihm selbst beobachteten Fall beschrieben, ein 13-monatiges Kind, an dessen einer Wange 14 Tage nach der Geburt ein kleines, unbedeutendes Hämangiom beobachtet worden war, das man zuerst für gutartig gehalten hatte, dann aber rasch zu wachsen begann. Als das Kind 13 Monate alt war, erstreckte sich die Geschwulst nunmehr als grosses, kavernoöses Angiom über die ganze linke Wange, über Nase, Ober- und Unterlippe und Kinn.

Bei einem anderen, vom selben Verfasser beschriebenen Fall, einem 26-jährigen Mann, hatte sich bei der Geburt unter der linken Achselhöhle ein grosser Nävus vorgefunden,

der 24 $\frac{1}{2}$ Jahre nicht wuchs. Dann breitete sich der Tumor aber im Laufe von 1 $\frac{1}{2}$ Jahren ungeheuer rasch aus, so dass der Patient im Alter von 26 Jahren am grösseren Teile der linken Thoraxhälfte und am linken Arm eine angiomatöse Veränderung der Haut aufwies — kindskopfgross in der Achselhöhle, mannskopfgross in der Schulterblattgegend.

Noch ein Beispiel dafür, dass die Hämangiome rasch wachsen können, teilte LOWER mit. Der betreffende Patient, ein 4 Monate altes Kind, hatte bei der Geburt am Halse oberhalb der Klavikula ein walnussgrosses, kavernoöses Angiom, das dann immer grösser und grösser wurde. Als das Kind 3 Monate alt war, hatte das Angiom die Grösse einer grossen Zitrone erreicht. Es wurde sodann mit gutem Resultat Extirpation vorgenommen.

Nicht nur bei raschem Wachstum können diese Tumoren durch ihre Grösse und ihren Druck auf lebenswichtige Organe so verhängnisvoll für den Patienten werden, sie können nämlich auch, wie gesagt, die gefürchtetste Eigenschaft der malignen Tumoren bekommen, die Metastasenbildung. Es kann allerdings mitunter schwer sein zu entscheiden, ob wirkliche Metastasierung oder die bei Hämangiomen keineswegs selten vorkommende Multiplizität vorliegt, die nach einiger Zeit der Latenz Symptome zu geben beginnt. Es wurde jedoch eine Reihe von Fällen beobachtet, bei welchen offenbar zweifelloose Metastasierung vorlag.

BORRMAN beschrieb beispielsweise ein Hämangiom an der einen Brust einer 26-jährigen Frau, das 6-mal lokal rezidierte, trotz Amputation der Brust nach dem ersten Rezidiv, und das nach 3 Jahren durch Metastasen in den Lungen zum Exitus führte. Diese Metastasen wie auch der rezidivierende Tumor boten durchwegs das mikroskopische Bild einer benignen Geschwulst (der Primärtumor und die 3 ersten Rezidiven waren nicht histologisch untersucht worden).

KONJETZNY berichtete noch über zwei weitere Fälle mit zahlreichen Metastasen in den inneren Organen: Leber, Lunge, Darm. Es handelte sich um 2 Mädchen im Alter von 4 und

6 Jahren, beide mit einem ausgebreiteten Primärtumor an dem einen Beine.

Auch WEISS beschreib einen Fall mit metastasierendem Angiokavernom als Todesursache.

Wenn die kavernösen Hämangiome also in der Regel als relativ benigne Geschwülste zu betrachten sind, die man hauptsächlich aus kosmetischen Gründen oder wegen der Gefahr von Blutung und Infektion bei etwaigen Läsionen, oder wegen der Gefahr einer in späteren Jahren möglicherweise eintretenden malignen Degeneration entfernt, so muss man doch mit der Möglichkeit einer bei diesen Tumoren nicht selten vorkommenden bedeutenden Wachstumsgeschwindigkeit und mit der Möglichkeit einer wenn auch mehr ausnahmsweise eintreffenden Metastasierung ohne maligne Degeneration auch in früheren Jahren rechnen. Dieses rasche Wachstum kann sehr früh beginnen, schon in den ersten Lebensmonaten, ja Wochen, was bei diesem Angiomtypus ziemlich häufig ist. Deshalb sollen diese Geschwülste nicht als eine *quantité négligeable* betrachtet, sondern möglichst früh entfernt werden, besonders, wenn sie bei der Geburt verhältnismässig gross sind oder die geringste Tendenz zeigen, sich rasch auszubreiten.

Die Behandlung der kavernösen Angiome soll womöglich im ersten Lebensjahre, am besten in den ersten Lebensmonaten oder Wochen, ja Tagen (ANDRÉN, SCHMIDT) vorgenommen werden. Je früher die Behandlung einsetzt, und je geringere Ausbreitung der Geschwulst hat, desto besser sind die Resultate auch vom kosmetischen Gesichtspunkte (ANDRÉN, HOFFMANN). Die Radiumbehandlung hat wegen ihrer zuverlässigeren Resultate in den letzteren Jahren die früher gebräuchlichen Methoden: Koagulation durch Hitze, Gefrieren, Elektrolyse und Injektionstherapie, immer mehr verdrängt, desgleichen die operative Behandlungsmethode, weil nach der Operation nicht selten Rezidive auftraten (ANDRÉN u. a.). FABRY ist der Ansicht, dass operative Behandlung nur dann angewendet werden soll, wenn andere, vorher angewendete Methoden nicht zum Ziel geführt haben.

Im vorliegenden Fall wurde überhaupt keine Behandlung

eingeleitet. Es wurde ein Spezialist (Dr. BERVEN) zu Rate gezogen, der jedoch der Ansicht war, dass Radiumbehandlung bei der Lage und Grösse des Tumors zu riskabel und ausichtslos sei. Selbst wenn das Kind früher behandelt worden wäre, würde der Ausgang bei der gewaltigen intra- und extra-thorakalen Ausbreitung, die der Tumor wohl schon bei der Geburt hatte, wahrscheinlich derselbe geworden sein.

Literatur.

- ANDRÉN: Acta radiolog. 8: 1, 1927.
 BORCHARD: Ziegl. Beitr. 57: 30, 1913—1914.
 BORRMANN: Ziegl. Beitr. 40: 372, 1907.
 EISENREITER: Münch. med. Abhandl. VIII. Reihe, 3. Heft.
 FABRY: Dermat. Wschr. 89: 1906, 1929.
 GESSLER: Beitr. zur klin. Chir., 1889, Bd. 4.
 GRAFF: Ztschr. f. Heilk. 27: 162, 1906.
 HOFFMANN: Med. Welt 990, 1931.
 KAUFMANN: Spezielle path. Anatom.
 KONJETZNY: Münch. med. Wschr. 241, 1912.
 KRAMER: Jahrb. f. Kinderheilk. 60: 280, 1904.
 LOWER: Surg. Gyn. and Obst. 23: 591, 1916.
 NEUHAUS: Frankfurt Ztschr. f. Path. 37: 222, 1929.
 PICK: Arch. f. Dermat., Bd. 99, 1910.
 RIECHE: Arch. f. Dermat., Bd. 63, 1902.
 RIBBERT: Geschwülstlehre 1914.
 —: Virchows Arch. 151: 381, 1898.
 SCHMIDT: Am. J. Roentgenol. 19: 271, 1928
 STIEFEL: Arch. f. Gynaekol. 111: 370, 1919
 WEISS: Med. Klinik. 33: 1273, 1911.

Ein Beitrag zur Beurteilung der vaccinalen Reaktionen nach den Massenimpfungen im Malmö (Jänner 1932).

Von

M. KAISER.

Das unerwartete Auftreten von Blatternfällen ist geeignet, die Sanitätsbehörden eines jeden Landes, in dem diese Krankheit nicht bereits heimisch geworden ist, in Unruhe zu versetzen. Diese Unruhe ist nicht nur deshalb begreiflich, weil die Blattern mitunter eine recht hohe Mortalität erreichen, weil sie auf dem Genesenen Spuren hinterlassen, die meist zeitlebens sichtbar bleiben, sie ist begreiflich auch aus wirtschaftlichen Gründen, durch Stockungen im Handel und kleinere oder grössere Schwierigkeiten in der Abwicklung des normalen zwischenstaatlichen Verkehrs. In Zeiten einer jahrelangen Weltkrise ist es doppelt verständlich, wenn Sanitätsbehörden auch ihrerseits alles aufbieten, um wirtschaftliche Hemmnisse aus dem Wege zu räumen, soweit es im Bereiche ihrer Befugnisse möglich ist.

Es gibt niemanden, der über Erfahrungen mit Blattern-epidemien verfügt, und ein geeigneteres Mittel zu ihrer Bekämpfung wüsste, als die *Jenner'sche Schutzimpfung* und die dadurch erzielbare Immunisierung der Gesamtbevölkerung.

Von dieser Schutzimpfung wird entweder in der Form Gebrauch gemacht, dass man für einen *jederzeit vorhandenen gehörigen Impfschutz der Bevölkerung* sorgt, am besten in der Art, wie es das *deutsche Reichsimpfgesetz* vom Jahre 1874 vorschreibt, oder dass man erst zur Zeit von Blatternepidemien

von dieser Immunisierung Gebrauch macht und im Augenblicke der Gefahr zur *Notimpfung* Zuflucht nimmt. Zwischen diesen zwei Extremen des Blatternschutzes, der bereits in ruhigen Zeiten durch die Erstimpfung erworbenen und später durch die Wiederimpfung erneuerten oder verstärkten Immunität, und der erst im letzten Augenblicke — daher möglicherweise das Ziel nicht mehr erreichenden versuchten Immunisierung, der Notimpfung — gibt es verschiedene Übergänge, die uns jedoch hier nicht beschäftigen sollen.

Auch im ersten Falle können es die Sanitätsbehörden für nötig finden beim Auftreten von Blattern eine Notimpfung anzuempfehlen — sie ist da und dort im Gesetze auch vorgesehen — weil der Impfschutz bekanntlich von beschränkter Dauer ist und Ungeschützten noch Gelegenheit gegeben werden soll, sich impfen zu lassen. Auf diese Art wird die Zahl der Kranken, der Etappen, längst deren die Seuche fortschreitet und sich ausbreitet, auf ein Minimum gebracht, die Seuche erlischt.

Von dieser Notimpfung hat auch die *Stadt Malmö* Gebrauch gemacht, als nach dem Auftreten von Blatternfällen dritter Generation eine weitere Ausbreitung der Seuche zu befürchten war. Wie bei jeder Notimpfung so ist auch hier eine Anzahl von Impfschäden beobachtet worden, welche von starken Reaktionen mit allen ihren Folgeerscheinungen begleitet waren. Sie haben, allerdings ohne die unerlässliche Stütze amtlicher statistischer Grundlagen, zu zahlreichen Erörterungen Veranlassung gegeben und waren auch Gegenstand von Verhandlungen auf dem Skandinavischen Kongresse für Pathologie und Mikrobiologie in Lund im Jahre 1932.

Wenn ich mir hier die Freiheit nehme, aus der Ferne zur Frage der möglichen Ursachen dieser Reaktionen Stellung zu nehmen, so bitte ich dies nicht als eine Einmischung in fremde Angelegenheiten aufzufassen und ich bemerke ausdrücklich, dass es lediglich deshalb geschieht, weil ich auf Grund eigener Beobachtungen über Ähnliches berichten kann und weil ich hoffe, die Entstehung dieser Reaktionen — *wenigstens für eine grössere Zahl der Impfschäden* — an der Hand von

Belegen erklären zu können, ohne dass es nötig wäre, gegen die Lymphe, die von einem staatlichen Institute abgegeben wurde, schwere Einwände zu erheben.

Die Einwände, die gegen die in Malmö verwendete Lymphe erhoben wurden, waren im Wesentlichen Folgende:

1.) Für die Massenimpfungen in Malmö ist zum Teil eine Lymphe abgegeben worden, welche infolge des Lagerns bei sehr niedriger Temperatur ihre ursprüngliche Virulenz noch nicht verloren hatte, eine Lymphe, die wie ein frisches »green Virus« gewirkt hat; diese Lymphe hat schwere Reaktionen, u. zw. hauptsächlich bei älteren Impfungen verursacht.

2.) An diesen Reaktionen sind höchstwahrscheinlich die in einigen Lympheproben nachgewiesenen Aureuskokken schuldtragend.

3.) Diese Kokken erwiesen sich als identisch mit den Keimen, die man in den Eiterherden der Impflinge vorgefunden hat; sie waren tierpathogen.

Schliesslich wird der Wunsch ausgesprochen, dass es gelingen möge, eine bakterienfreie Lymphe herzustellen.

Es sei mir erlaubt, mich zu diesen Einwänden äussern zu dürfen.

Es besteht kein Zweifel darüber, dass der Zweck einer Immunisierung nur dann erreicht werden kann, wenn die dazu verwendete Lymphe zumindest einen Titer aufweist, der auch in der Hand ängstlicher und vorsichtiger Impfer ein positives Impfergebnis beim Erstimpfing sichert. Von den stark verdünnten Lymphen kann man dies nicht mit Sicherheit voraussetzen, weil diese Lymphen rasch ihre Wirksamkeit einbüßen, sei es aus natürlichen, in ihnen selbst gelegenen Gründen, sei es durch ungeeignete Behandlung nach Abgabe aus der Anstalt die sie erzeugt und weil es nur Erzielung einer positiven Reaktion einer energischeren Schnittführung bedarf.

Mehr als einmal habe ich es bei Versuchen, die Lymphen abzuschwächen feststellen können, dass eine Impfstoffgewinnungsanstalt in eine höchst unangenehme Lage kommt, wenn sie den Vorwurf auf sich nehmen muss, eine mangelhaft wirk-

same Lymphe abgegeben zu haben. Ich habe es auch gesehen, dass ein Ambulatorium in der Nähe unserer Anstalt am gleichen Tage mit der gleichen Lymphe negative Resultate erzielte, während unsere Ergebnisse positive waren.

Es ist feststehend, dass die Wirksamkeit der Lymphe im Laufe der letzten 15 Jahre stark zugenommen hat. Während wir für die Abnahme der Virulenz der, in der westlichen Hemisphäre des Erdballes und im Westen Europas vorkommenden Variolafälle Gründe nicht anzugeben wissen, ist die Ursache der erhöhten Wirksamkeit der Vaccinen sehr wohl bekannt und beruht grösstenteils auf dem häufigeren Passagenwechsel und der veränderten Aufbewahrung der Rohstoffe, bzw. der Lymphen selbst. Diese bessere Konservierung ermöglicht es aber, dass eine Impfstoffgewinnungsanstalt heute auch dem grössten Impfstoffverbrauch mit Ruhe entgegensetzen kann, weil die eingefrorenen Vorräte an Rohstoff unbegrenzt lange haltbar sind. Aber auch glycerinisierte Rohstoffe halten sich jahrelang, allerdings unter ständigem, wenn auch langsamem Rückgange Ihrer Titer. Um den Titer, falls nötig herabzusetzen greift man zur Verdünnung, mit der man aber nicht ganz sicher das gewünschte Mass erreicht, schon deshalb nicht, weil die Methoden zur Titerstellung nur annähernde Werte liefern. Es kommen somit Fehler nach oben und unten hin vor, jedenfalls aber trachtet man, *im Augenblicke der Gefahr* eine wirksame Lymphe abzugeben und hütet sich vor allzustarken Verdünnungen, mit denen auch anderweitig schlechte Erfahrungen gemacht worden sind.

Ebenso bekannt wie die angeführten Tatsachen ist es, dass stärkere Lymphen bei gleichem Ausmasse der Scarifikationen stärkere Reaktionen verursachen, und dass dies insbesondere für ältere Personen gilt, die entweder noch nicht geimpft worden sind, oder ihren Impfschutz mehr oder weniger eingebüsst haben. Eine derartige stärkere Reaktion auf eine Infektionskrankheit ist bei verschiedenen Kinderkrankheiten bekannt, wenn sie zum erstenmal bei Erwachsenen Personen auftreten.

Es muss deshalb auch bei der Vaccination darauf bedacht

genommen werden und es darf in solchen Fällen auch das angelegte Depot des Impfstoffes in der Haut kein zu grosses sein, die Schnittführung muss leichter werden, die Schnitte sind kürzer zu führen. Für diese Auffassung stärkerer Reaktionen findet sich auch in der ausserdeutschen Literatur ein Beleg. So heisst es bei P. J. TEISSIER (Nouveau traité de Médecine, II. Bd., Paris Masson et Co., 1928, S. 347): *«l'importance de la réaction dépend en quelque mesure de la dose de vaccin insérée»*.

Da es bisher noch keinen Impfstoff gibt, und auch niemals geben wird, der in der Hand eines jeden Impfers ohne ausprobiert zu sein die richtigen Reaktionen gibt, so ist es unendlich wertvoll, wenn man in ruhigen Zeiten die Möglichkeit hat, die Wirkung des Impfstoffes ausser am Tier auch an einigen Impfungen zu studieren. Nicht möglich ist dies jedoch, wenn die Impfungen in Hast vorgenommen werden müssen, wie es bei einer Massenimpfung gar nicht anders tunlich ist und wenn grosse Mengen von Impfstoff auf einmal gebraucht werden. In diesem Punkte dürfte wahrscheinlich aus in Malmö einiges gefehlt haben und höchstwahrscheinlich war die Technik auch nicht immer eine ganz geeignete.

Gleich beim Studium des Vortrages MAGNUSSON's¹ fiel es mir auf, dass eine Anzahl der Angestellten des Autors mit Kreuzschnitten geimpft worden war. Die diesem Vortrage angeschlossenen Abbildungen, insbesondere aber die Originalphotographien, die ich der freundlichen Zusendung durch Dr. MAGNUSSON verdanke, haben mich an Impfungen erinnert, die vor einigen Jahren anlässlich des stärkeren Auftretens der Blattern in England bei uns im erhöhten Masse vorgenommen wurden.

Damals hat der Hausarzt eines Altersheimes eine Anzahl von älteren Personen geimpft, die sich zur Zeit der Impfung bester Gesundheit erfreuten und hat sich dabei einer Impftechnik bedient, die er angeblich beim Militär erlernt hatte; sie bestand in sogenannten *Gitterschnitten*, die eine ganz aus-

¹ Acta path. et microbiol. Scand. Suppl. XI. 1932.

sergewöhnlich starke Reaktion, lokale Nekrosen, beträchtliche Infiltrationen, ausgedehnte Areen und schmerzhaftes Drüsen-schwellungen zur Folge hatten. Zwölf von diesen Fällen wurden damals aufgenommen und photographiert. Die kleine tabellarische Übersicht gibt nebst den folgenden Abbildungen Abb. 1 eine deutlichere Vorstellung von diesen Reaktionen.

Alter	Letzte Impfung	Pustel-Durchmesser	Areen-	Impfmethode
56	1917	26 u. 20 mm	74 u. 78 mm	Gitterschnitte
60	?	26 u. 24 mm	geht um den ganzen Arm herum bis auf die Brust.	"
62	als Kind	21 u. 20 mm	"	"
68	"	13 u. 28 mm	85 u. 41 mm	"
73	1878	22 u. 17 mm	um den ganzen Arm herum	"
54	1915	12 u. 14 mm	62 u. 58 mm	"
68	als Kind	24 u. 23 mm	69 u. 120 mm	"
61	1915	4 $\frac{1}{2}$ u. 25 mm	62, untere Area um den ganzen Arm herum	je zwei Kreuz-schnitte
70	1923	26 u. 20 mm	43 u. 63 mm	"
55	1913	16 mm	um den ganzen Arm herum bis zum Ellbogen.	"

Die 19 Pusteln hatten somit einen durchschnittlichen Pusteldurchmesser von 20 mm, der also etwa dreimal grösser war, als es der Norm bei uns entspricht.

Mit derselben Lymphe K — 15 ex 1928 wurden in der Impfstoffgewinnungsanstalt durchwegs normale Reaktionen erzielt, u. zw. bei 21 Erstimpfungen und 27 Wiederimpfungen. Der Durchmesser der Erstimpfungspusteln, die bei uns regelmässig gemessen werden, hat 10 mm nie überschritten, Abb. 2, während die obengenannten Impfschäden durchwegs schwere waren und eine unverhältnismässig lange Heildauer beanspruchten.

Obwohl es der Regel entspricht, dass ältere Personen stärker auf die Impfung reagieren, so ist es doch nicht nötig, dass die Impfreaktionen bei alten Leuten zu derartigen Schädigungen führen, selbst wenn man eine Lymphe mit hohem Titer benützt. Ein Fall, den ich hier abbilde, Abb. 3,



Abb. 1.

der aus dem obgenannten Altersheim stammt, bringt einen Beweis dafür. Der obere Impfstrich ist dem Impfarzt offenbar aus einem Versehen zu klein geraten, denn die Absicht des Arztes erfährt man aus der unteren Pustel und aus den Pusteln der übrigen von ihm geimpften Fälle. Während die obere Pustel einen Durchmesser von 4,5 mm hat, betrug jener der unteren 25 mm. Das Zentrum der unteren Pustel zeigt die Nekrose, die aber in diesem Falle nicht so ausgeprägt war. Es ist also sehr gut möglich, auch mit einer kräftigen Lymphe

bei Anwendung einer entsprechen Technik Impfreaktionen zu erzielen, die das zulässige Mass nicht überschreiten. Die obere Pustel ist also trotz der verimpften Kokken, die fast jede Lymphe enthält, nicht zu gross ausgefallen und es war eine übermässig starke Reaktion nur bei der unteren zu sehen, wo die Technik eine fehlerhafte war.



Abb. 2.

Aus den Berichten über die *schweren Reaktionen* nach der Massenimpfung in *Malmö* geht nahezu einstimmig hervor, dass sie *fast ausschliesslich bei erwachsenen, älteren Personen* vorgekommen sind und ich glaube annehmen zu können, dass sich sehr viele dieser schwereren Reaktionen hätten vermeiden lassen, wenn die Impftechnik eine geeigneterere gewesen wäre.

Der *zweite Einwand* gegen die verwendete Lymphe betrifft ihren *Gehalt an Aureuskokken*; es muss zugegeben werden, dass die Zahl dieser Kokken eine geringere gewesen wäre,

wenn die Lymphe zum Zwecke der Herabsetzung des Bakteriengehaltes einige Zeit bei höherer Temperatur gehalten worden wäre, oder wenn man ein Desinfektionsmittel zur Abtötung dieser Keime benützt hätte. Retrospektiv und aus der Ferne lässt sich zu dem Fall nichts mehr sagen und die Bemerkungen, die ich mir hier erlaube, können nur einen *allgemeinen Charakter*



Abb. 3.

haben, zumal DAVIDE und KLING selbst die nötigen Aufklärungen gegeben haben.

Das Problem der Lymphekokken ist schon im Jahre 1894 von einer zur Prüfung der Vaccine eingesetzten deutschen Kommission genauest studiert worden. Den Ergebnissen dieser damaligen Studie kann in diesem Belange kaum etwas hinzugefügt werden. Wenn ich neuerlich den bereits erwähnten TEISSIER anführen darf, so äussert er sich über die verschiedenen Lymphkeime wie folgt (l. c. S. 377): »Toutes ces espèces, y compris le streptocoque que l'on trouve d'ailleurs exception-

nellement, semblent dénuées de toute action pathogène, même après injection à doses élevées à des animaux de laboratoire. Mais, plus le nombre de ces micro-organismes est élevé, plus l'on risque d'avoir des réactions générales ou locales vives. Il est cependant des vaccins, notamment les vaccins frais, qui, pour être bourrés de micro-organismes, ne sont pas plus dangereux.»

Die Zählung der Lymphkeime möchte ich nicht zu hoch einschätzen. Wer damit zu tun hat weiss es, von welchen Zufällen diese Zahlen abhängen und dass es sehr bedeutende Unterschiede gibt, je nach dem Verfahren, das man zur Zählung der Keime benützt. So gibt die normale Plattenaussaat andere Werte, als das Ausstreichen auf der Agarplatte oder die titermässige Feststellung der Keimzahl durch fortschreitende Verdünnungen. So gehen z. B. Streptokokken der Lymphe viel besser in flüssigen Nährböden an, während sie auf festen häufig unterdrückt werden.

FORSMAN, MAGNUSSON haben beide die Lymphe Nr. 5/31 untersucht, der eine Autor fand 67,000 Keime, der andere später 6,800. Bei weiteren Untersuchungen hätte man gelegentlich viel mehr oder weniger finden können, je nachdem, ob man in die Aussaat ein mit Keimen beladenes Gewebspartikelchen oder nur eine gleichmässig Aufschwemmung der Keime hineinbekommen hat. Deshalb gibt auch das Verreiben auf der Agarplatte öfters höhere Werte, als das Plattengiessen. Die Feststellung der Keimzahlen in der Lymphe ist nur dann von grösserer Bedeutung, wenn man mehrere Proben untersucht, wenn man aus einer Serie das Verhalten der Keimzahlen studieren kann, einzelne Zahlen sind Zufallsergebnisse.

Als ich mich vor Jahren für die Impfstoffherzeugung näher zu interessieren begann, erfüllte es mich bei der bakteriologischen Untersuchung der Lymphe mit Sorge, als ich in den Kulturen *Eiterkokken* feststellen konnte. Um jeden Zweifel über die Schädlichkeit oder Unschädlichkeit dieser Kokken zu beseitigen blieb nichts anderes übrig, als der Selbstversuch. So impfte ich mich zuerst sehr vorsichtig, später etwas dreister wiederholtemale kutan mit Aureus-, Citreus- und Albuskokken.

Ich habe niemals mehr als eine Spur von Rötung um den Impfstrich, meist aber nur eine rein traumatische Reaktion gesehen. Diese Versuche sagten mir mehr als Tierversuche, aber ich habe auch solche angestellt, weil wir uns bei der Prüfung der Lymphe im allgemeinen an die deutschen Vorschriften halten. Niemals ist mir ein Tier an einer Sepsis oder an Abszessen zugrunde gegangen, obwohl ich Kaninchen, Meerschweinchen, weissen Ratten und selbst weissen Mäusen in der Regel 1 ccm Lymphe 1:5 bis 7 *subcutan* einspritzte.

Aus anderen Gründen wurden wiederholt viele Tiere *intravenös* mit Lymphemengen gespritzt, mit denen man mehrere hundert Kinder hätte impfen können; zwei von diesen Tieren erhielten *intravenös*: am 25.II. 31 2,5 ccm einer zentrifugierten Lymphe, am 3.III. dto. 5,0 ccm, am 6.III. dto. 5,0 ccm (Titer 1:5000), am 24.III. dto. 20 ccm, am 8.IV. dto. 2,5 ccm, am 8.V. dto. 2,0 ccm, am 20.V. dto. 1,4 ccm, am 3.VI. dto. 2,0 ccm (nach 5 Minuten ein Shock, von dem sich das Tier nach etwa einer Stunde vollständig erholte), am 17.XII. dto. 5,0 ccm (Titer 1:100000).

Ein zweites Tier wurde ebenso behandelt. Durch das Zentrifugieren werden bekanntlich Keime nicht in dem Masse ausgeschleudert, dass die Lymphen bakterienfrei sind. Es diente auch hier nur dem Zweck, um grobe Partikelchen zu beseitigen. Die zwei Tiere, die allmählich 24 und 28 Gramm Lymphe *intravenös* erhalten hatten, zeigten lediglich nach der ersten Spritzung die Zeichen der Generalisierung des Virus durch Pustelbildung auf allen sichtbaren Schleimhäuten. Niemals ist irgendein Zeichen einer Kokkenseptikämie bei ihnen festzustellen gewesen, die zwei Tiere leben heute noch. Ganz ähnlich, wie diese Tiere verhielten sich alle anderen, die mit Dermovaccine gespritzt wurden.

Es zeigen diese Fälle, dass Keime, die mit Glycerinlymphe verimpft werden, nicht dieselben Schäden stiften, wie Reinkulturen von Keimen.

Wie verhalten sich aber Tierkokken ohne Glycerin? Untersucht man frischen Rohstoff, so ist die Zahl der verschiedenen Kokken, selbst wenn dieser Rohstoff in einem Verhältnis von

1:10 verrieben wurde in 1 ccm gleich ∞ , d. h. unzählbar. Man darf aber nicht vergessen, dass ein Rind bis zu 150 g und sogar bis zu 200 g Rohstoff liefern kann. Die Zahl der Kokken, die dieses Impftier in seinen cutanen Effloreszenzen beherbergen dürfte — hier sind diese Keime noch nicht durch das Glycerin geschwächt — muss unermesslich sein, aber man merkt nichts von einer Kokkenseptikämie, das Fieber richtet sich ganz nach dem Ablauf des vaccinalen Prozesses und ich habe niemals eine vereiterte Lymphdrüse oder irgendeine Eiteransammlung gesehen. Dazu bemerke ich noch, dass die Tiere nach Abnahme des Rohstoffes meist nach fünf Tage in der Anstalt bleiben. Von einer nekrotisierenden Wirkung dieser ungeheuren Menge von Kokken ist absolut nichts zu finden. Diese Keime können somit nicht den Grad von Pathogenität für das Tier haben, wie ihn MAGNUSOY annimmt und bei *intracutaner Einverleibung* von Reinkulturen gesehen hat. Ich kann dies nicht anders deuten, als dass man von der Wirkung nach intracutaner Einverleibung nicht auf dieselben Ergebnisse nach der cutanen Impfung schliessen darf.

Sehe ich die Befunde durch, die uns die Schlachthausdirektion über das Ergebnis der veterinärärztlichen Untersuchung unserer Impftiere mitteilt, so finde ich in den letzten zehn Jahren unter 228 Tieren 10 Tiere mit Tuberkulose, 10 Tiere mit Distomatosen der Leber und 1 Tier mit Distomatose und eitriger Bronchitis. Wenn ich von diesem Tiere absehe, sind unter den Impftieren keinerlei Prozesse festgestellt worden, die man auf Staphylokokkenwirkung hätte zurückführen können. Ähnliche Beobachtungen hat man auch in anderen Anstalten gemacht.

Die *Pusteln der Kinder* werden allmählich keimhältig, sie können, wie ich erst kürzlich wieder festgestellt habe, alle drei Arten von Kokken enthalten ohne dass man irgendwelche Reaktionen bemerkt, sie können aber auch steril bleiben und starke Reaktionserscheinungen zeigen. Dieses Thema ist übrigens durch die obengenannte deutsche Kommission erschöpft, ich kann ihm nichts anderes hinzufügen.

Alle diese Beobachtungen — ich will hier von kulturellen

und biochemischen Eigenschaften der Kokken nicht reden — veranlassen uns heute, die Pathogenität der normaler Weise in der Lymphe vorkommenden Kokken *nicht zu hoch* einzuschätzen.

Wenn MAGNUSSON PAUL als Zeugen anführt und den Punkt 11 der Schlussätze dieses Autors (Österr. Sanitätswesen, 1896) citiert, so möchte ich dazu bemerken, dass diese Zeugetschaft nicht so schwerwiegend gewesen wäre, wenn M. den letzten Punkt 15 diessr Schlussätze citiert hätte, der da lautet: »Der Staph. p. aur. ist *nur als ein Schmarotzer der Pocke*¹ aufzufassen, da es vollkommen regulär entwickelte Impfpusteln, wenigstens beim Menschen gibt, deren Inhalt steril, beziehungsweise aureusfrei ist».

Derzeit geht das Bestreben aller Impfstoffherzeuger dahin, eine *bakterienfreie Lymphe* zu erzeugen. Nicht aber deshalb, weil sie die Kokken als besonders schädlich ansehen, sondern weil es dem hygienischen und immunbiologischen Denken entspricht, zur aktiven Immunisierung gegen eine Krankheit nur diejenigen Keime zu verwenden, die dazu nötig sind.

Bakterienfrei sind die Organlymph.

Wie verhalten sich aber diese Lymphen als Impfstoffe in der Praxis? Da haben wir zuerst die *Neurolapine*, die aus dem Kaninchenhirn stammt, in welchem der Vaccineerreger durch zahlreiche Passagen hochgezüchtet worden ist. In Spanien sollen 2,000,000 Kinder mit einem solchen Impfstoff angeblich ohne Schaden geimpft worden sein. In Holland war man anderer Ansicht und es gibt heute niemanden, der die Anwendung dieser Vaccine als Impfstoff empfehlen würde, weil es niemand wagt, die Verantwortung für die dadurch entstehenden Impfschäden zu tragen. CAMUS und PASCHEN haben vor dieser Lymphe gewarnt.

Eine andere Organlymphe ist die *Hodenlymphe*. In verschiedenen Versuchen, Kinder damit zu impfen, hat sie sich ursprünglich als brauchbarer Impfstoff erwiesen. Sie hat den Vorzug, ebenso bakterienfrei zu sein wie die Neurolapine. So hat REITER in Schwerin 200 Kinder damit geimpft, ohne üble

¹ Im Original *nicht* gesperrt.

Erfahrungen gemacht zu haben. Man kannte aber anfangs ihre Tücken noch nicht. Im Jahre 1929 habe ich von Professor KNÖPFELMACHER (Wien) ersucht, eine Hodenlymphe für Probeimpfungen darzustellen, durch das freundliche Entgegenkommen Professor REITERS in Schwerin seinen Hoden-Lymphestamm erhalten. Er stand damals in der 24. Passage. Bevor



Abb. 4.

ich ihn an Professor KNÖPFELMACHER abgab, habe ich ihn noch einigemale durch den Kaninchenhoden und zuletzt durch einen Stierhoden geschickt. Über das Ergebnis einer Impfung mit diesem Stamme berichtet D. OROSZ (Monschr. f. Khk. 49. Band). Es war derart, dass der Autor davon abraten musste, eine solche Lymphe zu benutzen.

Einige Zeit darauf machte ich den Versuch, bei einer *wiederholt geimpften* erwachsenen Person, bei der eine gewisse Immunität vorausgesetzt werden konnte, eine intra-

cutane Impfung (0,1 verdünnt 1 : 100) vorzunehmen. Der Impfstoff wurde vor der Impfung auf den Gehalt an aeroben und anaeroben Bakterien geprüft und erwies sich als bakterienfrei. Das Ergebnis dieser Impfung war wieder alles Erwarten. Die Abbildung, Abb. 4, illustriert den Fall genügend. Um einen nekrotischen Schorf, von dem sich am 8. Tage das Gewebe der Umgebung wie mit einem Locheisen ausgestanzt, absetzte, war eine eiternde Zone, die weit in die Tiefe reichte. Der Substanzverlust wurde durch sehr allmählich entstehende Granulation ausgefüllt. Schliesslich wurde der Schorf abgestossen, und es verblieb eine, glücklicherweise sehr flache Narbe zurück. Leider wurde der Eiter damals nicht bakteriologisch untersucht, aber er konnte nicht von Kokken aus der Lymphe stammen, weil sie bakterienfrei war. Einen ähnlichen Fall, den ich gesehen habe, beschreibt (l. c.) Okrosz. Der lokale Prozess entwickelte sich in der Subcutis zu einer ausgedehnten Nekrose, die im späteren Ablauf zur kalten Abszessbildung führte. Die Eiter stellte sich bei bakteriologischer Untersuchung als steril heraus.

Es ist also auch der Hodenimpfstoff ganz ungeeignet als Impfstoff in der Blatternprophylaxe, was sehr zu bedauern ist, denn ein Stierhoden ist bis zu 400 g schwer und würde eine grosse Menge bakterienfreier Lymphe liefern, ganz abgesehen von der bequemen Art, den Rohstoff zu gewinnen.

Wie verhalten sich aber andere bakterienarme oder bakterienfreie Lymphen? Hier haben wir in erster Linie die *humanisierte Lymphe*. Wird der Inhalt einer Impfpustel in einem Stadium entnommen, in dem er noch serös ist, so ist er meist bakterienfrei. Zu dieser Zeit enthält er aber zahlreiche, bis unendlich viele *Paschenkörperchen*. Später wird er eitrig, dickflüssig und kann alle drei Arten von Kokken enthalten. Werden nun von dem serösen Inhalt Proben entnommen und wird deren vaccinaler Titer geprüft, so ist er ausserordentlich hoch, wie das Ehepaar HERZBERG nachgewiesen hat. Kinder, die von den Genannten damit geimpft wurden, zeigten sehr schöne Pusteln, aber sie zeigten auch die Zeichen der Generalisierung des Virus. Unter 86 Geimpften

hatten 4 über den Körper zerstreute (bis zu 50) Pusteln. Das ist ein sehr hoher Prozentsatz, denn es ist allgemein bekannt dass die generalisierte Vaccine selbst im bescheidenen Ausmasse recht selten ist.

Liest man die alte Literatur durch, so findet man, dass in der Zeit, als man noch von Arm zu Arm impfte, Generalisierungen des Virus viel häufiger waren, als heute, was *vielleicht* darauf zurückzuführen war, dass man die Lymphe frühzeitig entnahm und diese einen zu hohen Titer hatte.

Die Organlymphphen und humanisierten Lymphphen waren Ausgangspunkt für die *Versuche, den Erreger, die Paschenkörperchen, rein zu züchten*. Es kann hier nicht auf diese Versuche eingegangen werden, doch sei der Hinweis gestattet, dass GILDEMESTER eine Reinkultur, die als Ausgangsmaterial einen Hodenstamm benützte, als ungeeignet für die Impfung der Kinder fand. Betrachtet man in der Arbeit von D. M. RIVERS auf Tafel 46 (*The Journal of Exper. Med.* Vol. 54) und 47 die Impfreaktionen die mit einer reingezüchteten Lymphe erzielt wurden, so muss man sie als sehr kräftige bezeichnen und die Lymphe als zu virulent, was auch aus den Bemerkungen RIVERS' hervorgeht.

HERZBERG ging auf dasselbe Ziel zu, indem er seinen in 107 Armpassagen fortgeführten humanisierten *Vaccinestamm in Hühnerembryonalgewebe* züchtete. Auch er versuchte diese seine Lymphe an Kindern. Als Impfstoff diente ihm die 15. Kulturpassage. Sie hatte einen Titer von 1:30000. »Die Impflinge reagierten sämtlich mit guter Pustelbildung«. War aber »der Verlauf der Impfung soweit günstig gewesen, so war nicht zufriedenstellend, dass bei 3 Impfungen um den 7. und 8. Tag je ein bis zwei Einzelpusteln an entfernten Körperstellen auftraten«. Der Autor bemerkt dazu »dass eine, gegenüber der Norm häufigere Entstehung solcher solitärer Pusteln auch bei Verwendung frisch gewonnener Kälberlymphphen beobachtet worden ist«. Somit auch hier eine Generalisierung, das Zeichen einer zu virulenten Lymphe. Es scheinen somit, *bisher* wenigstens, alle Lymphphen die den Erreger in Reinkultur enthalten, zu virulent zu sein und es müssen erst Mittel und

Wege gefunden werden, diese Virulenz abzuschwächen. Nach brieflichen Mitteilungen hofft PASCHEN den erforderlichen Titer durch Auszählen des Erregers zu erzielen. HERZBERG will seine Lymphe vor der Verimpfung einige Wochen im Frigo lassen. Ob damit die Virulenz dieser Lymphe abnehmen wird, wird sich erst zeigen. Bei der Hodenlymphe war dies nicht zu beobachten, wie dies auch aus den Versuchen von OROSZ (l. c.) hervorgeht.

Vergleichen wir damit die merkwürdigen Beobachtungen, die DAVIDE, KLING, MAGNUSSEN gemacht haben und die Andeutung PAUL's aus einer Zeit, in der von derlei Dingen noch nicht die Rede war (die bei PAUL allerdings in umgekehrten Sinne gemeint war — Österr. Sanitätswesen 1904), dass zwischen dem vaccinalen Virusträger und den pyogenen Staphylokokken ein gewisser Antagonismus besteht, so scheint mir die Frage berechtigt, ob wir uns mit unseren Bestrebungen nach einer Verimpfung von Reinkulturen des Erregers überhaupt auf dem richtigen Wege befinden, ob nicht die Begleitbakterien das beste Mittel sind, um dem Vaccinevirus seine Virulenz zu nehmen, und ob die beste Lymphe nicht eine Dermolympe sein muss, womit nicht gesagt sein soll, dass die Impfstoff lebende Keime enthalten muss.

In diesem Falle wären wir unserem Ziele bereits recht nahe, weil die landesüblichen Dermo-Lymphen aus einem Rohstoff hergestellt werden, in dem der Vaccineerreger der Konkurrenz mit Begleitbakterien ausgesetzt war und diese nicht in lebendem Zustande verimpft zu werden brauchen. Karbolsäure und Eukupinotoxinum hydrochloricum haben sich als sehr gute Mittel erwiesen, um die Gebrauchslymphen arm an lebenden Keimen zu machen.

Das gegenwärtigen Aussehen der Blatternschutzlymphe ist gewiss kein ideales. Man kann sie aber »schönen«, wenn ich diesen Ausdruck gebrauchen darf, und durch Zentrifugieren von groben Partikelchen befreien. Die Aufschwemmung des Virus in Glycerin hat Vorteile und Nachteile. Der Vorteil liegt in der Natur des Mediums, welches die geeignete Viscosität besitzt und in seiner Eigenschaft die Begleitbakterien abzutöten, ohne den Erreger in gleichem Masse zu schädigen.

Ein Nachteil des Glycerins ist es, dass es den Titer der Lymphen doch nicht unbeeinflusst lässt. Ein Nachteil im Allgemeinen ist es, dass es eine Methode zur raschen Feststellung dieses Titers bisher nicht gibt. Es wäre nicht nur für die wissenschaftliche Forschung ein Vorteil sondern auch für die Praxis gerade beim Auftreten von Blattern, wenn wir uns auf den Titer verlassen könnten, wenn wir es sicher wüssten, dass sich eine eingestellte Lymphe auch auf der gewünschten Höhe erhalten lässt und wenn wir den Titer jederzeit sofort feststellen könnten. Das ist bei Glycerinlymphem nicht möglich.

Ich glaube deshalb, dass sich unsere Bemühungen — falls wir mit den Reinkulturen kein Glück haben sollten — in dem Sinn werden bewegen müssen, dass wir das Virus möglichst frei von lebenden Bakterien in einem Vehikel aufschwemmen, das sich, nachdem es getrocknet und zerkleinert, wieder auflösen lässt und eine gleichmässige Aufschwemmung des in tiefer Kälte möglichst unverändert aufbewahrten Virus zulässt. Mit diesem Virus würden sich auch exakte Versuche, insbesondere Immunisierungsversuche vornehmen lassen, weil man zumindest während der Versuchsdauer ein Material von gleicher Wirksamkeit in Händen haben würde.

Schliesslich dürfen wir bei allen unseren Bestrebungen, die Blatterschutzlymphe zu verbessern, eines nicht vergessen. Jede vitale Reaktion auf einen Angriff von aussen ist das Ergebnis des Kräftespiels zwischen mindestens zwei Faktoren. In unserem Falle werden wir den einen eines Tages möglicherweise vollkommen in unsere Hand bekommen. Der andere ist die »Disposition«.....

Schluss-Sätze.

1. Starke Reaktionen nach Impfungen, insbesondere nach Massenimpfungen in Zeiten von Blatternnot, können das Ergebnis einer minder geeigneten Impftechnik sein.
2. Auch mit einer Lymphe von hohem vaccinale Titer lassen sich Reaktionen erzielen, die das normale Mass nicht

zu überschreiten brauchen, wenn die Impftechnik eine geeignete ist.

3. Starke Reaktionen mit Nekrosen, Colliquationen, Eiterungen, grossen Areen, Lymphdrüenschwellungen *müssen* nicht auf den Gehalt der Lymphe an Staphylokokken zurückzuführen sein, weil Lymphen mit hohem vaccinalem Titer alle diese Erscheinungen hervorbringen können, selbst wenn sie bakterienarm sind, wenn das an einer Stelle angelegte Dépôt ein zu grosses ist.

4. Unerwünschte Reaktionen ergeben auch sämtliche Organlymphn, die bakterienfrei sind und nur den Erreger enthalten, manche humanisierten Lymphn und vielleicht auch die Erreger (Paschenkörperchen) in Reinkultur.

5. Es ist deshalb noch fraglich, ob das anzustrebende Ideal einer Lymphe die Reinkultur des Erregers sein wird, oder ob wir der alten, durch mehr als hundert Jahre in Gebrauch stehenden Dermovaccine treu bleiben werden.

Third International Paediatric Congress.

President: PROF. G. F. STILL.

Treasurer: DR. HUGH THURSFIELD.

Secretary: DR. LEONARD FINDLAY.

The Third International Paediatric Congress will take place in London on 20th, 21st and 22nd July, 1933, and will be held in the central part of London (the exact location will be announced later).

Membership of Congress. — Members of a recognized medical society are eligible for membership of the Congress, but they must be nominated by their own National Committee.

Fee for Membership of Congress. — The subscription for medical men or women (active members) attending the Congress is two pounds sterling (or two pounds and ten shillings to include a copy of the Transactions) and for nonmedical individuals accompanying active members one pound sterling. All subscriptions are payable in advance to the treasurer, Dr. Hugh Thursfield, 84, Wimpole Street, London, W. 1.

Conduct of Congress. — There will be two sessions daily from 10 to 13 o'clock in the morning and from 14.30 to 16.30 in the afternoon.

Two of the morning sessions will be devoted to *General Discussions*. The following two subjects have been selected for discussion:—

- (A) The Nature of Allergy and its Rôle in Diseases of Children, which will be introduced by—

Prof. HAMBURGER, Vienna.

Dr. PEHU, Lyon.

Dr. ARNOLD RICH, Baltimore.

(B) The Prophylaxis of Milk-borne Diseases, which will be introduced by—

Prof. ALLARIA, Torino.

Prof. BESSAU, Berlin.

Prof. LEREBoullet, Paris.

Prof. PETTERSSON, Stockholm.

Nominations are invited from the Secretaries of the various National Committees of delegates to take part in the discussion of these subjects. Copies of the communications of the introducers will be available one month before the meeting, and requests for these should be made to the Secretary of the Congress. The rules governing the Discussions are appended.

The other morning session and the various afternoon sessions will be devoted to the reading and discussion of *Independent Papers*. These will be arranged in groups according to the nature of the subjects so as to facilitate discussion and permit of a greater amount of material being considered. It is not intended, however, to have more than five smaller sections meeting at any one time.

Delegates desiring to make communications should do so through their own National Committee, but it must be understood that the final decision regarding any communication rests with the British National Committee. The titles of papers to be submitted should be sent to the Secretary of the Congress (Dr. Leonard Findlay, 61, Harley Street, London, W.1) as soon as possible, and the manuscript, ready for publication, not later than 23rd May, 1933.

Rules for Discussions and other Communications.

(a) **General Discussions.** — (1) One or more persons, hereinafter called the openers, shall be invited to open each general discussion. It is expected that the various openers shall decide

among themselves to what special aspect of the subject each will devote his particular attention.

(2) The papers of the openers shall not exceed in length 5,000 *words*.

(3) The openers of each discussion must forward the text of their papers to the Secretary of the Congress at least eight weeks before the date of the Congress, so that it may be printed and supplied in advance to all those invited to take part in the discussion, and to others who may apply for a copy.

(4) Each opener of a discussion will be allowed *twenty minutes*. He shall not read the text of his opening paper but only speak the main points he considers suitable for discussion.

(5) Subsequent speakers in a discussion will be limited to *ten minutes* each. These speakers should not send their speeches beforehand for printing, but should bring with them or prepare during the meeting a brief *précis* of their remarks and hand this to the official reporter immediately after the conclusion of the discussion.

(6) No person will be permitted to speak more than once in any discussion, except in reply to a question put by the Chairman, but the openers will be allowed five minutes each in which to reply.

(b) **Independent Papers.** — (7) Any reader invited to give an independent paper, which should not exceed 1,500 *words*, will be allowed *fifteen minutes*. It is expected that this paper also will not be read but spoken.

(8) Any subsequent speaker on the topic of the independent communication shall, subject to the discretion of the Chairman and the sanction of the meeting, be allowed *seven minutes*.

(9) Independent papers cannot be taken as read. If not actually delivered they will not be published in the *Transactions* of the Congress.

(10) The official languages for the communication of papers and the taking part in the discussions are English, French and German.

Transactions of the Congress. — It is intended to publish in one volume the transactions of the Congress containing all the communications together with a synopsis of any discussion which followed.

The price of the volume of the transactions will be for members of the Congress ten shillings, if ordered and paid for at time of enrolling as a member. Otherwise the price of the transactions will be one pound.

Exhibits. — It is intended to have an exhibition for the display of X-ray films, photographs, pathological specimens and important pieces of apparatus. Intending exhibitors should notify the Secretary of the Congress at least two months before the date of the Congress of the nature and approximate size of any object they desire to be included in the exhibition.

Clinical Demonstrations. — It is proposed that there shall be clinical demonstrations of interesting examples of disease during the course of the Congress.

Entertainments. — It is hoped to organize excursions and various entertainments for the non-medical as well as the medical members of the Congress. Arrangements will be facilitated if lists of those likely to attend the Congress be supplied by the Secretaries of the various National Committees as soon as possible.

N.B. — For the avoidance of errors it is absolutely necessary that all names and addresses be written in block letters or typewritten.

London, January, 1933.

Bilirubinstudien an Kindern.¹

Methode Kerppola-Leikola.

Von

PAAVO HEINIÖ.

Mit 2 Textabbildungen.

Die bisherigen quantitativen Bilirubinbestimmungsmethoden sind in vieler Beziehung mangelhaft gewesen. Es hat keine Methode gegeben, nach welcher man relativ einfach hätte arbeiten können, und die dennoch zuverlässige Werte ergeben hätte. Die spektrophotometrischen Methoden erfordern eine teure Apparatur und spezielle Übung und können für den klinischen Gebrauch kaum in Betracht kommen. Die sonstigen Methoden wiederum ergeben in der Regel zu unbestimmte und fehlerhafte Resultate. Auch die HIJMAN VAN DEN BERGHsche Methode (und mehr oder weniger auch deren Modifikationen), vermittels welcher das Bilirubin im Blutserum heute allgemein bestimmt wird, ist in hohem Masse unzuverlässig, ein Umstand, der auch im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen zutage tritt. Nachdem ich über ein Jahr mit der neuen KERPPOLA-LEIKOLA-Methode gearbeitet habe, ist es wohl am Platze, über diese Methode und die damit bisher von mir erzielten Resultate Bericht zu erstatten.

Methodik und Kindermaterial. Die Grundidee der KERPPOLA-LEIKOLA-Methode ist mit der von diesen wie auch von einigen anderen Forschern (GRÜNENBERG u. a.) schon früher konstatierten Tatsache verknüpft, dass das in der Galle und dem sog. Stauungsikterusserum enthaltene Bilirubin sich nur

¹ Ausgeführt mit Unterstützung des ALFRED KORDELINSchen Fonds.

zum kleinen Teil in Chloroform löst, wogegen das Serumbilirubin bei dem sogenannten hämolytischen Ikterus grösstenteils chloroformlöslich ist. KERPPOLA und LEIKOLA haben weiterhin nachweisen können, dass sich, wenn man die Galle bzw. das Serum ansäuert, das Bilirubin derselben vollkommen in Chloroform löst. Hieraus ziehen sie die Schlussfolgerung, dass das Bilirubin in zwei verschiedenen Formen vorkommt, als freies Bilirubin und als lösliches (Alkali) Bilirubin. Nach ihren Untersuchungen löst sich das freie Bilirubin leicht in sog. Lipoidlösungsmitteln wie z. B. Chloroform. »Daraus kann man es in eine Wasserlösung, deren Alkalität pH 5,5 übersteigt, extrahieren, vollständig wird die Extraktion aber erst in Lösungen, die stärker alkalisch sind als pH 11,0, wobei sich wahrscheinlich Alkalisalz bildet. Freies Bilirubin löst sich dagegen vollständig in seinen Lipoidlösungsmitteln aus Wasserlösungen von einer Azidität über pH 5,5. — Das lösliche (Alkali) Bilirubin ist wasserlöslich und kann in stärker alkalischen Wasserlösungen als pH 5,5 gebildet werden. In saureren Lösungen verwandelt es sich in freies Bilirubin und löst sich dann in Lipoidlösungsmitteln, u. a. in Chloroform.»

Demnach basiert die quantitative Bilirubinbestimmung auf dem Prinzip, dass das freie Bilirubin direkt in Chloroform gelöst und bestimmt wird. Das lösliche Bilirubin dagegen wird zunächst durch Ansäuern in freies Bilirubin verwandelt und danach in Chloroform gelöst. Mittels des letzterwähnten Verfahrens bestimmt man gleichzeitig sowohl das freie als auch das lösliche Bilirubin, also das sog. Totalbilirubin. Wenn man hiervon die Menge des getrennt bestimmten freien Bilirubins abzieht, erhält man den Wert für das lösliche Bilirubin.

Im Blutserum erfolgt die Bilirubinbestimmung folgendermassen:

Freies Bilirubin: 1 cem Serum wird in ein Kolorimeterröhrchen pipettiert, 2 cem Chloroform hinzugefügt, wenigstens eine Minute lang kräftig geschüttelt und zentrifugiert. Die Farbe der Chloroformlösung wird kolorimetrisch bestimmt.

Totalbilirubin: Das Totalbilirubin kann auf zweierlei Weise bestimmt werden. Nach der ersten, der sog. Niederschlags-

methode wird das Serumeiweiss wie bei der H. v. d. BERGHschen Methode mit Alkohol gefällt, aber danach das Bilirubin in der Alkohollösung und in dem Eiweissniederschlag getrennt bestimmt. 1 ccm Serum wird vorsichtig mit 2 ccm 96 %igen Alkohols geschüttelt und zentrifugiert. Die Alkohollösung wird in ein anderes Kolorimeterröhrchen abgegossen und unter leichtem Schütteln mit 2 ccm Chloroform versetzt. Dem Gemisch werden ferner 2 ccm 20 %iger Trichloressigsäure zugesetzt, wodurch auch der Rest des möglicherweise zurückgebliebenen Eiweisses gefällt und die Lösung sauer wird. Hierauf wird das Gemisch mit einer reichlichen Wassermenge (ca. 10 ccm) verdünnt. Die Lösung wird zentrifugiert, wobei sich das Chloroform in seiner Gesamtheit auf dem Boden des Röhrchens absetzt. Das in der Lösung gewesene Bilirubin befindet sich nun vollständig in dem Chloroform, dessen Farbe kolorimetrisch bestimmt wird. — Der bei der Alkoholbehandlung erhaltene Niederschlag wird unter Umrühren mit einem Glasstäbchen in Eisessig gelöst und die Lösung mit 2 ccm Chloroform vermischt. Dem Gemisch werden weiterhin 2 ccm 20 %iger Trichloressigsäure und reichlich Wasser (ca. 10 ccm) zugesetzt, wodurch sich ein farbloser Eiweissniederschlag daraus abscheidet. Beim Zentrifugieren setzt sich das Chloroform nebst dem darin gelösten Bilirubin am Boden des Röhrchens ab, und seine Farbe wird wieder kolorimetrisch bestimmt.

Nach der zweiten, der sog. vereinfachten Eisessigmethode¹ erfolgt die Bestimmung des Totalbilirubins in demselben Kolorimeterröhrchen, in welchem das freie Bilirubin schon bestimmt worden ist. Zu dem Röhrcheninhalt werden 4 ccm Eisessig hinzugefügt, danach wird kräftig umgeschüttelt, wobei sich das Eiweiss vollkommen darin löst und die Chloroformlösung sich ebenfalls zu einer klaren Lösung damit vermischt. Hierzu werden 3 ccm 10 %iger Trichloressigsäure gefügt und umgerührt, wobei das Eiweiss ausfällt. Beim Zentrifugieren sinkt das Chloroform, in dem sich das gesamte Bilirubin gelöst hat,

¹ Da das Bestimmen des Totalbilirubins sehr mühsam war, machte ich nach Beratung mit Herrn Prof. YLPP den Schöpfern der Methode den Vorschlag eine derartige vereinfachte Modifikation anzuwenden.

auf den Boden des Röhrchens; seine Farbe wird kolorimetrisch bestimmt.

Beim Bestimmen des Bilirubins nach der letzteren Methode hat man den Vorteil, dass man die ganze Bestimmung in ein und demselben Kolorimeterröhrchen ausführen kann und mit der Hälfte der Serummenge auskommt, die beim Bestimmen nach der ersteren Methode gebraucht wird. Zumal wenn man Bilirubinbestimmungen bei Kindern vornimmt, ist dies natürlich sehr vorteilhaft, da die Entnahme grösserer Blutmengen hierbei oft schwierig ist. Da eine Trennung der Lösungen, also ein Abgiessen in andere Röhrchen überhaupt nicht ausgeführt zu werden braucht, wird ausserdem der dabei möglicherweise entstehende Substanzverlust vermieden. Und schliesslich kann man die ganze Bestimmung in bedeutend kürzerer Zeit bewerkstelligen.

Da sich die vereinfachte Eisessigmethode gerade im Verlaufe dieser Untersuchungen entwickelte, ist ein Teil der letzteren nach der Niederschlagsmethode, ein anderer (grösserer) wiederum nach der Eisessigmethode ausgeführt worden. Dies hat u. a. den Vorteil gehabt, dass ich die beiden Methoden auf Grund der sich dabei ergebenden Resultate untereinander habe vergleichen und ausserdem in vielen Fällen die Bilirubinmenge habe bestimmen können, welche in dem bei der Alkoholbehandlung entstandenen Eiweissniederschlag zurückbleibt. Letzterer kommt ja auf jeden Fall bei der Beurteilung der nach der H. v. d. BERGHschen Methode ausgeführten quantitativen Bilirubinbestimmungen eine gewisse Bedeutung zu.

Auf diese Weise ausgeführt, gelangen die Bilirubinbestimmungen im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen, ganz besonders in Normalfällen, in der Regel tadellos. In Fällen von Icterus neonatorum und zumal in Fällen von Icterus infectiosus, sofern dabei reichliche Mengen Bilirubin im Serum vorkamen, konnte es bei Ausführung der Totalbilirubinbestimmung nach der Eisessigmethode schwierig werden, die Chloroform-Bilirubin-Lösung von dem Eiweissniederschlag und der Eisessig-Trichloressigsäure-Lösung zu trennen. Deswegen wurde die Methode weiter dahin modifiziert, dass in

solchen Fällen mit Wasser verdünntes Serum zur Anwendung kam oder kleinere Serummengen, 0,5 oder in sehr starken Ikterusfällen nur 0,25 ccm Serum, entnommen, im Röhrchen mit nur 2—3 ccm Eisessig versetzt und ausser der Trichloressigsäurelösung noch 3—5 ccm Wasser zugesetzt wurden. Auf diese Weise gelang es regelmässig, den in Frage stehenden Nachteil zu eliminieren. In ein paar extremen Fällen im Zusammenhang mit Icterus neonatorum musste das Serum sogar bis zu dem Verhältnis 0,1—1,0 und 0,05—1,0 verdünnt werden, ehe die Bestimmung vollständig gelang. Ausserdem wurde die Beobachtung gemacht, dass zur Erzielung einer tadellosen Trennung der drei verschiedenen Schichten (der Chloroform-Bilirubin-, der Eiweissniederschlags- und der Eisessig-Trichloressigsäureschicht) eine ziemlich grosse Zentrifugengeschwindigkeit, 3000—3500 Umdrehungen in der Minute, 5—10 Minuten lang zur Anwendung gebracht werden musste. Ferner muss die Eisessigbehandlung rasch und unter Vermeidung einer zu starken Belichtung ausgeführt werden, weil das Bilirubin, zumal beim Stauungsikterus, teilweise zu Biliverdin oxydiert werden kann.

Die Bestimmung des Bilirubins in der Chloroformlösung wurde mittels des neuen Universalkolorimeters von LEIKOLA-NOPONEN (Universal-Stufenkomparator, System LEIKOLA-NOPONEN, Instrumentenfabrik Franz Hugershoff G. m. b. H. Leipzig) bewerkstelligt. Die Bilirubinfarbe wird in diesem Kolorimeter mit einer Grundfarblösung verglichen, die aus 0,05 %iger Kaliumbichromatlösung besteht. Von dieser Grundfarbe ist eine Serie von Verdünnungen hergestellt, durch deren Kombination man die Farbe der Bilirubinlösung direkt in Farbeinheiten ablesen kann. Da die Bilirubinlösung dem Auge oft etwas rötlicher erscheint als die obenerwähnte Lösung, hat man Gelegenheit, auch diesen Unterschied zu korrigieren, indem man zu der gelben Farbserie die erforderliche Menge ihrer Farbintensität nach gleich starker roter Farbe (Kobaltnitratwasserlösung) hinzufügt. Das Kolorimetrieren geht auf diese Weise schnell von statten, und man gewöhnt sich bald daran. Die Genauigkeit der Bestimmung ist nach meiner

Auffassung hinreichend. Im allgemeinen ist mir, wenn ich die gleiche Lösung mehrere Male kontrollierte, niemals ein Unterschied von mehr als einer Farbeinheit vorgekommen, was in diesem System 0,00015 mg Bilirubin pro Kubikzentimeter der zu untersuchenden Lösung (0,015 mg%) entspricht. Nach gehöriger Übung wurden bei mehrmaligem Kolorimetrieren fast immer der gleiche Wert erhalten.

Zu diesen Untersuchungen wurden insgesamt 130 Kinder herangezogen, die teils zwecks Behandlung in die Kinderklinik der Universität Helsinki aufgenommen waren, teils die Poliklinik des genannten Krankenhauses besuchten. Es wurde in allen Fällen, soweit möglich, versucht, Serienuntersuchungen zustande zu bringen, bei denen man die Bilirubinschwankung im Blut fortlaufend verfolgen konnte.

Die Bilirubinbestimmungen bezogen sich grösstenteils auf das Blutserum.¹ Das erforderliche Blut wurde in Icterus-neonatorum-Fällen zumeist mittels Sinuspunktion, bei grösseren Kindern mittels Venenpunktion (Vena cubit.) entnommen. Es wurden 2—5 cem Blut auf einmal entnommen, hierzu zwecks Verhütung der Koagulation 2—5 Tropfen einer 3 %igen Natriumoxalatlösung gefügt, das Plasma sogleich vorsichtig abzentrifugiert. Auf diese Weise trat nur sehr selten Hämolyse ein, wodurch der Versuch verdorben wird. — Bei der Bestimmung des freien Bilirubins ist es freilich belanglos, denn das Hämoglobin ist nicht chloroformlöslich, aber bei der Bestimmung des Totalbilirubins wird das in dem Serum befindliche Hämoglobin durch den Eisessig zu Hämatin oxydiert, das sich leicht in Chloroform löst und demselben eine braune Farbe verleiht. Eine geringe Hämolyse ist in einem stärker bilirubinhaltigen Serum nicht eben leicht zu bemerken, aber eine auch nur leichte Hämatinfarbe lässt sich in der Bilirubin-Chloroform-

¹ Eigentlich wurde zu den Untersuchungen Plasma verwendet, weil die Beschaffung reinen Serums zumal bei Neugeborenen wegen der häufig eintretenden Hämolyse sehr schwierig sein kann. Trotz einiger gegenteiliger Behauptungen (JENDRASIK) sind die im Plasma und die im Serum enthaltenen Bilirubinmengen beinahe genau die gleichen. Da in der Literatur allgemein von Serumbilirubin = Blutbilirubin gesprochen wird, habe ich diese Bezeichnung der Deutlichkeit halber auch in der vorliegenden Arbeit benutzt.

lösung unschwer daran erkennen, dass die Farbe der letzteren rötlicher wird. Nach meiner Erfahrung zeigt die Chloroformlösung nach der Eisessigbehandlung an, dass eine Hämolyse stattgefunden hat, wenn man der gelben Farbe beim Kolorimetrieren mehr als 2—3 rote Farbeinheiten zusetzen muss. — Die benötigte Menge zentrifugiertes Plasma wurde entweder direkt in das Kolorimeterröhrchen pipettiert oder es wurde zunächst eine Verdünnung mit Wasser vorgenommen.

Um eine Vorstellung über die Zuverlässigkeit der Methode zu gewinnen, wurden, so oft man hinreichende Serummengen erhalten konnte, Doppelbestimmungen entweder unter Benutzung der Niederschlags- oder der vereinfachten Eisessigmethode oder beider nebeneinander angestellt. Alles in allem wurden 318 Bilirubinbestimmungen, darunter 163 Doppelbestimmungen ausgeführt. Von den letzteren sind 143 Bestimmungen mittels der Niederschlags- oder der Eisessigmethode, ein kleiner Teil mittels der ersteren, der grössere mittels der letzteren ausgeführt worden. 20 Doppelbestimmungen wurden des Vergleiches halber nach beiden Methoden ausgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren die folgenden:

Bei den Totalbilirubinbestimmungen entstand unter 143 Doppelbestimmungen in 122 Fällen keine Differenz, in 24 Fällen wurde beim Kolorimetrieren eine Differenz von 1—2 Einheiten erhalten, was prozentualiter (auf den grösseren Wert berechnet) einer Differenz von 0,9—11,1 % entsprach, das mittlere Fehlerprozent betrug 0,72. Bei den (143) Bestimmungen des freien Bilirubins entstand in 119 Fällen keine Differenz, in 21 Fällen belief sich die kolorimetrische Differenz gleichfalls auf 1—2 Einheiten, entsprechend 1,5—9,1 %, das mittlere Fehlerprozent betrug auch hierbei 0,72.

Bei den Totalbilirubinbestimmungen entstand unter den erwähnten Doppelbestimmungen in 3 Fällen keine Differenz, in 15 Fällen dagegen war der mittels der Niederschlagsmethode erhaltene Wert kleiner als der mittels der Eisessigmethode erhaltene Wert, und in 2 Fällen verhielt es sich umgekehrt (doch waren die Differenzen hierbei geringer als in der vorigen Gruppe). In diesen 17 Fällen schwankte die kolorimetrische

Differenz zwischen 1 und 6 Einheiten und die prozentuale Differenz zwischen 2,2 und 20,0 %, das mittlere Differenzprozent betrug 7,7.

Abschliessend kann man im Rahmen dieser Untersuchungen wohl sagen, dass der bei Ausführung der Untersuchungen nach einer Methode entstandene mittlere Fehler (unter 1 %) sehr gering ist, was seinerseits sowohl für die Zuverlässigkeit der Methode als auch für die hinreichende Genauigkeit der vorliegenden Untersuchungen spricht. Was wiederum den Vergleich zwischen der Niederschlags- und der Eisessigmethode betrifft, so zeigen die hierbei erzielten Resultate, dass die Niederschlagsmethode etwas niedrigere Werte als die Eisessigmethode zu ergeben scheint. Dies ist auch unschwer zu verstehen, denn es ist durchaus nicht leicht, das in dem Eiweissniederschlag haftengebliebene Bilirubin vollständig daraus zu extrahieren, überdies kann auch die Trennung von Alkohol und Chloroform einigermaßen unvollständig bleiben. — Da von all diesen Untersuchungen nur etwa 15 % unter ausschliesslicher Benutzung der Niederschlagsmethode ausgeführt worden sind, dürfte jedoch auch der dadurch verursachte Fehler die hinreichende Exaktheit derselben nicht in Frage stellen.

Haben doch viele Forscher (HEILMEYER, JENDRASIK u. CZIKE u. a.) im Laufe der letzten Jahre feststellen können, dass bei der HIJMAN VAN DEN BERGHschen quantitativen Bilirubinmethode wechselnde Mengen Bilirubin beim Fällern des Serums mit Alkohol verloren gehen. Nachdem ich alles in allem 72 Bilirubinbestimmungen nach der Niederschlagsmethode ausgeführt habe, wobei die Alkoholbehandlung des Serums die gleiche ist wie bei der H. v. D. BERGHschen Methode, ist es in diesem Zusammenhang wohl motiviert, einige Ziffern über die in dem Eiweissniederschlag zurückgebliebenen Bilirubingen anzuführen. Auf das Totalbilirubin jeder Bestimmung berechnet, variierte der Prozentgehalt des in dem Niederschlag zurückgebliebenen Bilirubins von 6,5—66,7. Durchschnittlich blieben 35,3 % des Totalbilirubins in dem Niederschlag. In den verschiedenen Gruppen von Fällen schwankte dies Prozent erheblich. Am niedrigsten war es in den Icterus-neonatorum-

Fällen, im Mittel 18,7 %, am höchsten in den Normalwertfällen, im Mittel 48,1 %, dazwischen standen in dieser Beziehung die Icterus-infectiosus-Fälle, im Mittel 38,2 %. Dieser Unterschied war jedoch grösstenteils nur darauf zurückzuführen, dass, wenn der Bilirubingehalt des Serums niedrig ist, ein prozentualiter grösserer Teil des Bilirubins in dem Eiweissniederschlag zurückbleibt als bei einem stärker bilirubinhaltigen Serum. — Auf diese Weise dürften auch die früher gemachten Beobachtungen (HEILMEYER u. a.) zu erklären sein, wonach aus (Diazo) direkt reagierenden Seren mehr Bilirubin in den Niederschlag mitgerissen würde als aus (Diazo) indirekt reagierenden.

Dieser Umstand stellt schon an und für sich die hinreichende Exaktheit der nach der H. v. D. BERGHschen Methode ausgeführten Serumbilirubinbestimmungen sehr in Frage.

Der grösste Teil der untersuchten Kinder verteilte sich auf drei Hauptgruppen: die Normalfälle, die Icterus-neonatorum-Fälle und die Icterus-infectiosus (= catarrhalis)-Fälle. Ein kleinerer Teil, der in der Klinik wegen M. Banti, verschiedener Lebercirrhosen u. a. auf den Bilirubingehalt des Blutes einwirkenden Krankheiten behandelt wurde, wird in diesem Zusammenhang wegen der Kleinheit des Materials noch unbehandelt gelassen.

Normalwert des Bilirubins. Da der Bilirubingehalt des Blutes während des ersten Lebensjahres des Kindes, zumal bald nach dem endgültigen Verschwinden des Icterus neonatorum, niedriger ist als im späteren Alter, wurden die Normalwertbestimmungen bei den im ersten Lebensjahre stehenden Kindern und bei den Kindern von 3—14 Lebensjahre getrennt vorgenommen. Zu der letzteren Gruppe gehörten nämlich die Kinder, welche an Icterus infectiosus litten.

Im ersten Lebensjahre stehende, gesunde Kinder wurden zwecks Feststellung des Normalwertes insgesamt 26 untersucht. Als mittlere Bilirubinwerte wurden hierbei erhalten:

Totalbilirubin	0,36 mg%
Freies Bilirubin	0,16 »
Lösliches Bilirubin	0,20 »

Das freie Bilirubin machte durchschnittlich 44,4 % des Totalbilirubins aus.

Die höchsten

Werte waren: TB. 0,60, Fr. B. 0,33, LB. 0,30 mg%, Fr. B. % 60,0.

Die niedrigsten

Werte waren: TB. 0,15, Fr. B. 0,06, LB. 0,12 mg%, Fr. B. % 25,0.

Zwischen dem 3. und 14. Lebensjahre stehende gesunde Kinder wurden 27 untersucht. Als mittlere Bilirubinwerte derselben wurden erhalten:

Totalbilirubin	0,45 mg%
Freies Bilirubin	0,16 »
Lösliches Bilirubin	0,29 »

Das freie Bilirubin betrug durchschnittlich 35,6 % des Totalbilirubins.

Die höchsten

Werte waren: TB. 0,72, Fr. B. 0,30, LB. 0,42 mg%, Fr. B. % 46,1.

Die niedrigsten

Werte waren: TB. 0,21, Fr. B. 0,09, LB. 0,12 mg%, Fr. B. % 28,5.

Icterus neonatorum. Es wurden 25 Kinder mit *Icterus neonatorum* untersucht. In der nachstehenden Tabelle I sind für jedes Kind zwei Bilirubinbestimmungen angegeben, die angestellt worden sind, wenn der Ikterus evident (Haut und Skleren deutlich ikterisch) und regelmässig dann, wenn er in dem betreffenden Fall während der Observationszeit am stärksten ausgeprägt war.

In all diesen Fällen betrug das freie Bilirubin durchschnittlich 75,05 % des Totalbilirubins.

Die höchsten

Werte waren: TB. 13,32, Fr. B. 11,64, LB. 2,52 mg%, Fr. B. % 87,4.

Die niedrigsten

Werte waren: TB. 2,04, Fr. B. 1,44, LB. 0,40 mg%, Fr. B. % 63,2.

In diesen Fällen war die Diazoreaktion indirekt.

Tabelle I.

	TB mg%	Fr. B mg%	LB mg%	Fr. B % d. TB		TB mg%	Fr. B mg%	LB mg%	Fr. B % d. TB
1	2,52	1,80	0,72	71,4	26	7,68	5,40	2,28	70,3
2	2,04	1,50	0,54	73,5	27	7,08	5,40	1,68	76,3
3	2,28	1,44	0,84	63,2	28	7,20	6,00	1,20	83,3
4	2,46	1,62	0,84	65,8	29	4,92	3,72	1,20	75,6
5	8,82	7,44	1,38	84,4	30	4,29	2,97	1,32	69,2
6	6,90	6,00	0,90	87,0	31	4,32	3,00	1,32	69,4
7	2,29	1,86	0,40	82,1	32	3,00	1,92	1,08	64,0
8	3,24	2,28	0,96	70,4	33	5,04	3,84	1,20	76,2
9	9,48	7,56	1,92	79,7	34	5,52	4,90	1,32	76,1
10	9,36	6,84	2,52	73,1	35	6,00	4,56	1,44	76,0
11	8,64	6,48	2,16	75,0	36	5,76	4,56	1,20	79,2
12	7,82	5,40	1,92	73,8	37	4,82	2,76	1,56	63,9
13	3,72	2,52	1,20	67,7	38	3,84	2,64	1,20	68,7
14	4,32	2,88	1,44	66,7	39	3,96	2,88	1,08	72,7
15	5,64	4,12	1,52	73,1	40	3,84	2,64	1,20	68,7
16	6,06	4,44	1,62	73,3	41	4,08	2,88	1,20	70,6
17	6,18	4,68	1,50	74,1	42	4,26	2,94	1,32	69,0
18	5,16	3,96	1,20	76,7	43	3,18	2,10	1,08	66,0
19	3,24	2,16	1,08	66,7	44	4,92	3,78	1,14	76,8
20	3,60	2,40	1,20	66,7	45	4,82	3,18	1,14	73,6
21	5,76	4,56	1,20	79,2	46	5,16	3,84	1,32	74,4
22	7,26	5,22	2,04	71,9	47	5,88	4,32	1,56	73,5
23	6,60	4,56	2,04	69,1	48	6,84	5,52	1,32	80,7
24	5,52	3,84	1,68	69,6	49	9,12	7,20	1,92	78,9
25	6,24	4,44	1,80	71,1	50	13,32	11,64	1,68	87,4

In der graphischen Kurve (Abb. 1, neugeborenes Mädchen) erblickt man typisch den ganzen Verlauf des Icterus neonatorum. Schon im Augenblick der Geburt ist der Bilirubingehalt des Blutes bedeutend erhöht, in den ersten Lebenstagen steigt er weiterhin steil an, erreicht seinen Kulminationspunkt und sinkt dann langsamer ab. So lange Bilirubin-

gehalt des Blutes so hoch ist, dass der Ikterus auch klinisch nachweisbar ist, bildet das freie Bilirubin den grössten Teil des Totalbilirubins, danach vermindert es sich auch prozentualer fortlaufend. Wenn das Bilirubin auf seinen Normalwert gesunken ist, übersteigt das lösliche Bilirubin das freie schon deutlich an Menge. Ungefähr ebenso ist der Verlauf der Bilirubinkurve in allen den Fällen, in denen ich ihn auf diese Weise fortlaufend verfolgt habe.

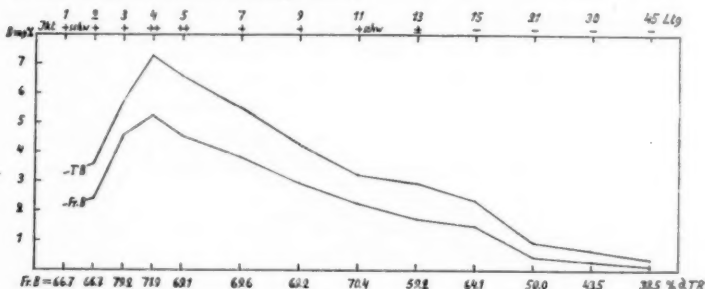


Abb. 1.

Icterus infectiosus (= catarrhalis). Es wurden 45 Kinder mit *Icterus infectiosus* untersucht, deren Alter von 3—14 Jahren variierte. In der folgenden Tabelle II ist für jedes Kind eine Bilirubinbestimmung verzeichnet, die um dieselbe Zeit ausgeführt worden ist, wo klinisch ein Ikterus nachzuweisen war (Haut und Skleren ikterisch, im Urin Gallenfarbstoff qualitativ mittels Jodprobe, quantitativ nach der Methode KERPPOLA-LEIKOLA nachgewiesen) und regelmässig dann, wenn der Ikterus während der Observationszeit am stärksten war.

In all diesen Fällen machte das freie Bilirubin durchschnittlich 24,1 % des Totalbilirubins aus.

Die höchsten

Werte waren: TB. 4,38, Fr. B. 1,47, LB. 2,91 mg%, Fr. B. % 41,9.

Die niedrigsten

Werte waren: TB. 0,69, Fr. B. 0,12, LB. 0,54 mg%, Fr. B. % 6,8.

In diesen Fällen war die Diazoreaktion direkt.

Tabelle II.

	TB mg%	Fr. B mg%	LB mg%	Fr. B % d. TB		TB mg%	Fr. B mg%	LB mg%	Fr. B % d. TB
1	1,89	0,27	1,62	14,3	23	1,26	0,24	1,02	19,0
2	1,74	0,12	1,62	6,8	24	1,11	0,24	0,87	21,6
3	1,08	0,15	0,93	13,9	25	1,17	0,36	0,81	30,8
4	1,58	0,24	1,29	15,6	26	2,22	0,60	1,62	27,0
5	1,02	0,42	0,60	41,2	27	1,08	0,24	0,84	22,2
6	1,92	0,45	1,47	23,4	28	0,78	0,24	0,54	30,8
7	0,84	0,24	0,60	28,6	29	1,86	0,30	1,56	16,1
8	1,56	0,27	1,29	17,3	30	3,12	0,84	2,28	23,4
9	1,29	0,54	0,75	41,9	31	1,05	0,36	0,69	34,3
10	1,74	0,39	1,35	22,4	32	1,98	0,72	1,26	35,4
11	1,68	0,42	1,26	25,0	33	1,44	0,48	0,96	33,3
12	1,14	0,30	0,84	26,3	34	2,28	0,36	1,92	15,8
13	1,20	0,24	0,96	20,0	35	1,80	0,36	1,44	20,0
14	1,88	0,54	0,84	39,1	36	4,88	1,47	2,91	33,6
15	2,10	0,60	1,50	28,6	37	1,53	0,33	1,20	21,6
16	0,90	0,22	0,68	24,4	38	1,14	0,21	0,93	18,4
17	1,44	0,48	0,96	33,3	39	0,87	0,18	0,69	20,7
18	0,72	0,18	0,54	25,0	40	0,96	0,18	0,78	18,7
19	1,08	0,36	0,72	33,3	41	2,52	0,42	2,10	16,3
20	1,20	0,36	0,84	30,0	42	2,28	0,42	1,86	18,4
21	1,62	0,30	1,32	18,5	43	0,84	0,24	0,60	28,6
22	0,69	0,12	0,57	17,4	44	1,80	0,42	1,38	23,3
					45	1,35	0,36	0,99	26,7

Aus der graphischen Kurve (Abb. 2, Ict. inf., 13 j. Mädchen) ersieht man, dass, wenn der Ikterus am stärksten ist, das lösliche Bilirubin relativ mehr gesteigert ist als das freie B. (Fr. B. 16,3 % des TB.). Danach sinkt die Menge des löslichen Bilirubins rasch ab, während diejenige des freien Bilirubins ungefähr unverändert bleibt, sodass, nach Erreichung des Normalwertes von beiden Arten ungefähr gleich viel vorhanden ist (Fr. B. 44,4 % des TB.). In den übrigen Fällen,

wo ich die Bilirubinkurve in gleicher Weise fortlaufend verfolgt habe, ist deren Verlauf in der Hauptsache mit dem obigen übereinstimmend gewesen.

Bei der klinischen Beobachtung von Ikteruspatienten fällt auf, dass der Hautikterus in Icterus-infectiosus-Fällen zumeist in Erscheinung tritt, wenn sich der Bilirubingehalt 1 mg% nähert, in Icterus-neonatorum-Fällen hingegen erst, wenn derselbe auf etwa 2 mg% gestiegen ist. Der Gehalt an freiem Bilirubin steigt beim Auftreten des Hautikterus in Icterus-neonatorum-Fällen über 1 mg%, während er sich in Icterus-infectiosus-Fällen nur auf einem Zehntel dieses Betrages hält.

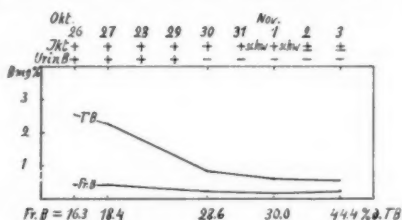


Abb. 2.

Der Gehalt an löslichem Bilirubin dagegen ist in beiden Gruppen ungefähr gleich gross.

Da demgemäss die Annahme sehr nahe liegt, dass das Bilirubin gerade in seiner wasserlöslichen Form in die Gewebe eindringt (z. B. in das Unterhautbindegewebe) und ihnen ihre ikterische Farbe verleiht, sind zur Klarlegung dieses Umstandes gleichzeitig mit den Serumbilirubinbestimmungen auch Untersuchungen der Gewebsflüssigkeit bei ikterischen Kindern ausgeführt worden. Zur Gewinnung der Gewebsflüssigkeit ist das an der hiesigen Kinderklinik schon früher experimentell erprobte Cantharidinverfahren (Z. ERIKSSON) angewendet worden, das nach THOMAS u. a. Forschern möglichst reine, exsudatfreie Gewebsflüssigkeit liefert. Dabei wurde so vorgegangen, dass auf der Haut des Patienten für etwa 10 Stunden ein Cantharidinpflaster angebracht und danach aus der entstandenen Blase die darin angesammelte Lympheflüssigkeit mittels Punktion

entnommen wurde. In verschiedenen Versuchserien, die sowohl in I.-neonatorum- als auch in I.-infectiosus-Fällen angelegt worden sind, hat man feststellen können, dass das freie und das lösliche Bilirubin in dem Bilirubin der Gewebsflüssigkeit nahezu in den gleichen Verhältnissen vorkommen wie im Blut, in den ersteren Fällen grösstenteils als freies, in den letzteren vorwiegend als lösliches Bilirubin. — Dieser Umstand klärt also den in Frage stehenden Unterschied im Vorkommen des Hautikterus noch nicht.

Die im Blut und in der Gewebsflüssigkeit gleichzeitig vorkommenden Bilirubinmengen liegen in der Regel sehr nahe beieinander. Bei der Verfolgung von I.-neonatorum-Fällen liess sich nachweisen, dass der Bilirubingehalt des Blutes und derjenige der Gewebsflüssigkeit ungefähr parallel und gleichhoch stiegen, wobei sich jedoch der Bilirubingehalt der Gewebsflüssigkeit oft etwas niedriger hielt. Am Kulminationspunkt dagegen konnte der Bilirubingehalt der Gewebsflüssigkeit sogar etwas höher steigen als derjenige des Serums. Beim Sinken des Bilirubingehaltes war der Bilirubinspiegel im Serum und in der Gewebsflüssigkeit ebenfalls meistens parallel, aber nun hielt sich das Bilirubin der Gewebsflüssigkeit gewöhnlich etwas höher. Beim Erreichen der Normalwerte wurden im Serum und in der Gewebsflüssigkeit im allgemeinen etwa die gleichen Bilirubinwerte erhalten. Ähnlich gestaltete sich der Verlauf der Serum- und Gewebsflüssigkeitsbilirubinkurven in den untersuchten I.-infectiosus-Fällen, was früher auch von Z. ERIKSSON festgestellt worden ist.

Diese Gewebsflüssigkeitsuntersuchungen erklären ihrerseits die klinische Beobachtung, dass das Verschwinden des Hautikterus gewöhnlich langsamer erfolgt als sein Auftreten. Zumal an den Skleren sieht man oft noch ein oder sogar zwei Wochen, nachdem der Bilirubingehalt des Blutes auf seinen Normalwert gesunken ist, eine leicht gelbliche Verfärbung (dies kann man häufiger in I.-infectiosus- als in I.-neonatorum-Fällen konstatieren). Der Bilirubingehalt der Gewebsflüssigkeit vermindert sich langsamer als der des Blutes, und man kann unschwer verstehen, dass die Resorption in den

Skleren noch bedeutend langsamer vor sich geht als im Unterhautbindegewebe.

Etwa gleichzeitig mit dem Erscheinen des Hautikterus beginnt bei den I.-infectiosus-Fällen auch im Harn regelmässig Bilirubin aufzutreten und verschwindet daraus wieder um dieselbe Zeit, wo der Hautikterus vergeht und das Serumbilirubin unter 1 mg% sinkt. Ebenso wie im Blut und in der Gewebsflüssigkeit stellt das lösliche Bilirubin hierbei auch im Harn den grösseren Teil des Totalbilirubins dar. Dagegen hat sich in keinem einzigen der untersuchten reinen I.-neonatorum-Fälle Bilirubin im Harn nachweisen lassen, das allerdings in geringen Mengen im Harnsediment in Form der sog. Bilirubinkristalle vorkommen kann (Ylppö). Die Frage, weshalb die Nieren sich bezüglich dieser beiden Ikterusgruppen so verschieden verhalten, ist vorläufig unentschieden.

Es dürfte in diesem Zusammenhang am Platze sein, noch zwei Fälle mitzuteilen, in denen die obenbeschriebenen verschiedenen Ikterustypen gleichzeitig auftraten. In dem einen Fall handelte es sich um ein 5 Tage altes Mädchen, das wegen seiner ungewöhnlichen Gelbheit zur Behandlung in die Klinik gebracht wurde. Am Einlieferungstage war der Bilirubingehalt des Blutes folgender:

Totalbilirubin	50,4 mg%
Freies Bilirubin	28,8 »
Lösliches Bilirubin	21,6 »

Das freie Bilirubin machte 57,1 % des Totalbilirubins aus. An seinem 9. Lebenstage war das Kind womöglich noch gelber geworden, der Allgemeinzustand verschlechterte sich dauernd bis zum Exitus. Die an jenem Tage ausgeführte Bilirubinbestimmung ergab das folgende Resultat:

Totalbilirubin	16,8 mg%
Freies Bilirubin	3,6 »
Lösliches Bilirubin	13,2 »

Das freie Bilirubin belief sich auf 21,4 % des Totalbilirubins. Bei der Obduktion wurde eine Gallengangsatesie festgestellt, alle Gewebe waren von einer sehr starken gelben Farbe durchdrungen.

Die Bilirubinwerte am 5. Lebenstage waren ganz ungewöhnlich hoch, was schon deutlich auf eine Kombination von Icterus neonatorum und vollständiger Gallenstauung hindeutete. Die am 9. Tage bedeutend gesunkenen, aber immer noch recht hohen Werte zeigten, dass der I. neonatorum schon im Verschwinden begriffen war, während die Stauung noch fort-dauerte. Der prozentuale Gehalt an freiem Bilirubin war fast ebenso rasch gesunken wie der absolute, wogegen der prozentuale Gehalt an löslichem Bilirubin anstieg, als der absolute bereits gesunken war. — Schon am 5. Lebenstage war auch im Urin reichlich Bilirubin vorhanden, der Stuhl war acholisch.

Der andere Fall betraf einen 8 Tage alten Knaben, der aus demselben Grunde in die Klinik gebracht wurde wie der vorige Fall. Bei der Einlieferung wies das Kind am Rumpf, auf dem Scheitel und an den Extremitäten grosse subkutane Hämatome auf, die sich am 2. und 3. Lebenstage zu bilden angefangen hatten. Gleichzeitig hatte eine Blutung aus dem Nabelstumpf sowie unter dem Nagel des linken Kleinfingers hervor eingesetzt, wozu sich dann am 10. Lebenstage noch eine abundante Blutung aus dem Rektum gesellte. Die intensive gelbgrünliche Farbe der Haut blieb bis zum Exitus am 11. Lebenstage kräftig, blasste jedoch etwas ab, als die zunehmende Anämie immer evidenter wurde. Die Blutuntersuchung am 10. Lebenstage ergab: Hgb. (Sahli) 64 %, Erythrocyt. 3,00 Mill., Ind. 1,7, Thromboc. 87232. — Der Urin war die ganze Zeit über stark bilirubinhalzig, der Stuhl acholisch. — Bei der Obduktion wurde genau wie in dem vorigen Fall eine Gallengangsatesie konstatiert. An den Tagen, welche das Kind in der Klinik verbrachte, wies es folgende Bilirubinwerte im Blut und in der Gewebsflüssigkeit auf:

Blut:		Gewebsflüssigkeit:	
9/365 J.		9/365 J.	
Totalbilirubin	9,60 mg%	Totalbilirubin . .	11,70 mg%
Freies Bilirubin	3,60 »	Freies Bilirubin .	6,30 »
Lösliches Bilirubin	6,00 »	Lösliches Bilirubin	5,40 »
Fr. B. 37,5 % d. TB.		Fr. B. 53,8 % d. TB.	
10/365 J.		10/365 J.	
Totalbilirubin . .	9,00 »	Totalbilirubin . .	9,00 »
Freies Bilirubin .	3,00 »	Freies Bilirubin .	3,60 »
Lösliches Bilirubin	6,00 »	Lösliches Bilirubin	5,40 »
Fr. B. 33,3 % d. TB.		Fr. B. 40,0 % d. TB.	
11/365 J.			
Totalbilirubin . .	6,00 »		
Freies Bilirubin .	0,90 »		
Lösliches Bilirubin	5,10 »		
Fr. B. 15,0 % d. TB.			

Im Vergleich zu dem vorigen Fall waren die Bilirubinwerte in diesem Fall viel niedriger, woran offenbar wenigstens zum grössten Teil die durch die abundante Blutung verursachte Anämie schuld war. Am auffallendsten an diesen Werten ist ihr ausgeprägter Stauungsikteruscharakter trotz des zweifellos äusserst intensiven hämolytischen Prozesses. Indem sie die Bilirubinwerte des vorigen Falles in jeder Beziehung bestätigen, stellen sie auch eine gute Fortsetzung für dieselben dar. Das Gewebsflüssigkeitsbilirubin am 9. Lebenstage, das auch in diesem Fall sowohl seiner Menge als seinem Typus nach gleichsam hinter dem Blutbilirubin zurückzubleiben scheint, ist noch ein Anzeichen für das gleichzeitige Vorkommen von I. neonatorum und Gallenstauung. Am folgenden Tage ist der Stauungstypus auch schon in der Gewebsflüssigkeit zum Siege gelangt. Im Blutserum herrscht der Stauungstypus von Anfang an und wird von Tag zu Tag ausgeprägter, um schliesslich in seinem Typus direkt an Galle zu erinnern.

Was die Diazoreaktion anbelangt, so reagierte das Serum in beiden Fällen stark sowohl direkt als auch indirekt.

KERPPOLA hat, wie er mir mitteilte, in den von ihm untersuchten Ikterusfällen bisher feststellen können, dass das niedrigste Prozentverhältnis des freien Bilirubins in Bezug auf das Totalbilirubin in den rein mechanischen (Lebercarcinom etc.) Gallenstauungsfällen vorkommt (im Mittel Fr. B. 6 % des TB.), danach folgt bei ihm der I. infectiosus (Fr. B. im Mittel 23 % des TB.) und dann die übrigen Gallenstauungsfälle (z. B. die kardiale Gallenstauung). Am höchsten ist dies Verhältnis nach seiner Angabe in den Icterus-haemolyticus-Fällen (Fr. B. im Mittel 90 % des TB.), daran schliessen sich die hier behandelten I.-neonatorum-Fälle (Fr. B. im Mittel 75.05 % des TB.), auf welche die Anaemia-perniciosa-Fälle folgen.

Dieser Unterschied zwischen den verschiedenen Krankheitsgruppen dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach auf der verschiedenartigen Entstehungsweise des dabei vorkommenden Bilirubins beruhen. Die Ikterusformen, bei denen der Prozentgehalt an freiem Bilirubin geringer ist als in den Normalfällen, gehören im allgemeinen zu der sog. Stauungsikterusgruppe (Diazoreaktion direkt), die Fälle wiederum, bei denen das Blutserum prozentualiter mehr freies Bilirubin enthält als in den Normalfällen, gehören in der Regel zu der Gruppe des sog. hämolytischen Ikterus (Diazoreaktion indirekt). In den Stauungsikterusfällen scheint die Galle direkt ins Blut zu treten (in der Galle Fr. B. im Mittel 12 % des TB.). Beim hämolytischen Ikterus rührt die Bilirubinämie wahrscheinlich von der Blutmauserung her, wobei als Nebenfaktor eine grössere oder geringere Ausscheidungsinsuffizienz der Leber mitzuspielen scheint.

Zusammenfassung.

1. Bei 130 Kindern wurden 318 Bilirubinbestimmungen im Blut und in der Gewebsflüssigkeit nach der Methode KERPPOLA-LEIKOLA ausgeführt. Doppelbestimmungen zwecks Kontrolle der Zuverlässigkeit der Methode waren hiervon 163,

deren mittleres Fehlerprozent, auf den grösseren Wert berechnet, unter 1 betrug.

2. Für Blutbilirubin wurden bei 26 im ersten Lebensjahre stehenden, gesunden Kindern folgende Durchschnittswerte erhalten: Totalbilirubin 0,36, freies Bilirubin 0,16 und lösliches Bilirubin 0,20 mg%. Freies Bilirubin im Mittel 44,4 % des Totalbilirubins.

Bei 27 gesunden Kindern von 3—14 Lebensjahren lauteten die entsprechenden Werte folgendermassen: Totalbilirubin 0,45, freies Bilirubin 0,16 und lösliches Bilirubin 0,29 mg%. Freies Bilirubin im Mittel 35,6 % des Totalbilirubins.

3. Bei 25 Kindern mit deutlichem Ikterus neonatorum, bei denen das Totalbilirubin von 2,04—13,32 mg% variierte, betrug das freie Bilirubin im Mittel 75,05 % des Totalbilirubins.

4. Bei 45 Kindern zwischen dem 3. und 14. Lebensjahre, bei denen ein deutlicher Ikterus infectiosus vorlag, und bei denen das Totalbilirubin von 0,69—4,38 mg% variierte, machte das freie Bilirubin im Mittel 24,1 % des Totalbilirubins aus.

5. Die Bilirubinbestimmungen in der Gewebsflüssigkeit zeigten, dass der Bilirubingehalt derselben demjenigen des Blutserums im allgemeinen ziemlich nahe kommt, und dass das prozentuale Verhältnis des freien Bilirubins zum Totalbilirubin in der Gewebsflüssigkeit regelmässig annähernd das gleiche war wie im Blutserum.

6. Diese Untersuchungen erweisen ihrerseits, dass die neue Bilirubinbestimmungsmethode von KERPPOLA-LEIKOLA zuverlässig und exakt zu sein scheint, und dass diese Methode anscheinend grössere Möglichkeiten als die früheren Methoden darbietet, die Ikterusformen von hämolytischem- und von Stauungscharakter voneinander zu unterscheiden; das sind Ikterusformen bei denen das gegenseitige Verhältnis des im Blutserum und in der Gewebsflüssigkeit vorkommenden freien und löslichen Bilirubins regelmässig entgegengesetzt sein dürfte.

Literaturverzeichnis.

- BERGH, Hijmans van den: Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig und Leiden. 1918.
- DE GASTRO, Zeitschr. exper. Med. 67, 673. 1929.
- ERIKSSON, Zaida: Finska Läkaresällsk. Handl. 69, 937. 1927.
- GRÜNENBERG, Zit. nach De Gastro.
- HEILMEYER und KREBS, Biochem. Zeitschr. 223, 352. 1930.
- JENDRASIK und CZIKE, Zeitschr. exper. Med. 60, 554. 1928.
- KERPPOLA und LEIKOLA, Skand. Arch. f. Physiol. 54, 120. 1928. — Ebenda. 55, 70—78—87—258—260. 1929. — Ebenda. 56, 261. 1929. — Acta med. scand. Vol LXXVI, Fasc. IV—VI. 1931. — Ebenda. Vol. LXXVIII, Fasc. I. 1932.
- LEIKOLA und NOPONEN, Acta soc. med. fenn. Duod. Ser. B, Tom. XV. 1931.
- THOMAS, Zit. nach Eriksson.
- YLPPÖ, Zeitschr. f. Kinderheilk. 9, 208. 1913.
-

Über das gegenseitige Verhalten des Blutbilirubins und der Erythrozyten sowie des Hämoglobins bei Icterus neonatorum.

Vergleichende Serienuntersuchungen.¹

Von

PAAVO HEINIÖ.

(Mit 9 Abbildungen.)

Der Icterus neonatorum, worunter man im engeren Sinne die ikterische Verfärbung der Haut und der Schleimhäuten von Neugeborenen versteht, wird heute im weiteren, eigentlichen Sinne als ein physiologischer Zustand, als eine bei allen Neugeborenen vorkommende Hyperbilirubinämie anerkannt, unabhängig davon, ob die Hyperbilirubinämie einen so hohen Grad erreicht, dass die ikterische Farbe in Erscheinung tritt oder nicht.

Was die Entstehung dieser Hyperbilirubinämie anbelangt, so ist die hämolytische Herkunft derselben in der Literatur der letzten Zeit immer stärker betont worden. Dies ist begreiflich, da man hat nachweisen können, dass die bei allen Neugeborenen vorkommende Polyglobulie (Polycythämie) sehr rasch verschwindet, und dass gleichzeitig der Bilirubingehalt des Blutes, der schon im Augenblick der Geburt höher ist als normal, meistens noch einen sogar steilen Anstieg erfährt. Da man unwidersprochen behaupten kann, dass das Bilirubin entweder gänzlich oder wenigstens in der Hauptsache aus dem

¹ Ausgeführt mit Unterstützung des ALFR. KORDELINSchen Fonds.

Hämoglobin der roten Blutkörperchen entsteht, muss der beim Neugeborenen während der ersten Lebenstage nachgewiesene, dem Normalen gegenüber vermehrte Blutzerfall einen wichtigen Faktor bei der gleichzeitigen Steigerung des Blutbilirubingehaltes darstellen.

Inbetreff dieser Umstände sowie auch bezüglich der Entstehung der Polyglobulie beim Neugeborenen haben viele Forscher Untersuchungen ausgeführt und Behauptungen aufgestellt, die ich u. a. selbst schon früher recht ausführlich referiert habe.

Andere Forscher (besonders YLFFÖ) sind indessen der Ansicht, dass bei der Entstehung der Hyperbilirubinämie auch die Leber eine wichtige Rolle spielen möchte. GOLDBLOOM und GOTTLIEB, welche früher die rein hämatogene Theorie vertreten haben, geben in ihrer letzten Publikation ebenfalls zu, dass an dem Zustandekommen des Icterus neonatorum teilweise auch eine relative Insuffizienz der Leber mitwirken könne, obgleich die Sache derzeit noch nicht festzustellen sei. Bei seinen histologischen Leberuntersuchungen hat zuletzt WAKABAYASHI nachweisen können, dass gegen Ende des Fetallebens eine beträchtliche Lumenverengerung der Gallenkapillaren eintritt. Diese Verengerung verhindert die bald nach der Geburt eintretende, reichlichere Ausscheidung der Galle, was eine starke Stagnation der Galle innerhalb der Leberzellen zur Folge hat.

In meiner früheren Untersuchung habe ich konstatiert, dass die beim Neugeborenen vorgenommenen Blutinjektionen die Bilirubinämie bei solchen Kindern erhöhten, die schon von vornherein einen hohen Bilirubinspiegel im Blute hatten, während sie den Bilirubinspiegel in Fällen, wo derselbe schon vorher niedrig war, nicht beeinflussten. Hieraus zog ich den Schlusssatz, dass der Blutzerfall allein wahrscheinlich nicht ausreicht, um die Bilirubinämie zu erhöhen, sondern dass ausserdem wohl noch die Ausscheidungsverhältnisse des Bilirubins, also gerade das Ausscheidungsvermögen der Leber hinzukommen müssen. — Ferner machte ich auf den Umstand aufmerksam, der bereits früher das Interesse mehrerer Forscher

erregt hat, dass nämlich die Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut nach der Geburt in den verschiedenen Fällen ganz erheblich schwankt, ja dass die ganze Erhöhung in manchen Fällen auch nur verhältnismässig gering ist. Von den Anhängern der hämatogenen Entstehungstheorie des Icterus neonatorum haben viele (u. a. ANSELMINO und HOFFMANN) angenommen, diese Schwankungen hingen davon ab, wieviel Blut in dem jeweiligen Fall zersetzt wird, und in welchem Tempo dies geschieht. Manche Forscher (u. a. BERNHEIM-KARRER und GROB) meinen, dass nur das Tempo des Blutzerfalls als wirksamer Faktor dabei in Betracht käme.

Zur Beleuchtung dieser Umstände wurden die vorliegenden Untersuchungen angeordnet, bei denen der *Bilirubinspiegel des Blutes* sowie die *Hämoglobin- und Erythrozytenwerte* in jedem einzelnen Fall täglich kontrolliert wurden, wobei man anschaulich verfolgen konnte, ob zwischen Menge und Tempo des Blutzerfalls einerseits und Erhöhung des Bilirubinspiegels andererseits eine Paralleltät bestände. Der Kontrolle halber wurde gleichzeitig auf die Gewichtskurve des Kindes geachtet, weil ein grösserer oder geringerer Gewichtsabfall nach Ansicht vieler Forscher (u. a. MITCHELL) erheblich auf den Hämoglobin- und Erythrozytengehalt einwirkt. Durch gleichzeitiges Zählen der Retikulozyten wünschte man zu kontrollieren, wie rasch dieselben beim Neugeborenen abnehmen oder möglicherweise vollkommen aus dem Blute verschwinden.

Das Kindermaterial. Zu den Untersuchungen wurden 9 Neugeborene herangezogen, deren Alter bei Anstellung der ersten Bestimmungen zwischen 3 und 15 Std., und deren Geburtsgewicht zwischen 2580 und 4120 g variierte. Eins von den Kindern blieb die ganze Zeit über nichtikterisch, bei den übrigen schwankte der Ikterus von »schwach« (Ikt. + schw.) bis »stark« (Ikt. ++). Die Kinder wurden gleich nach der Geburt aus der Obstetrischen Klinik der Universität Helsinki in die Kinderklinik derselben Universität überführt. An der letztgenannten Stelle fanden die Untersuchungen statt. Anamnese und Status praesens der Kinder zu Beginn der Untersuchung sowie Befinden und Entwicklung derselben während

der Untersuchungszeit werden bei Besprechung der einzelnen Fälle kurz referiert.

Die Anordnung der Versuche. So bald nach der Geburt, wie es in dem jeweiligen Fall möglich war, wurde mit der fortlaufenden Untersuchung des Kindes begonnen. Die Untersuchungsserien dauerten 45 Tage (in einem Fall 86 und in einem Fall 20 Tage). Während des wichtigsten Teils der Untersuchungszeit, d. h. während der ersten 15 Tage, wurden die Untersuchungen zunächst (5 Tage lang) täglich, darauf jeden zweiten Tag ausgeführt, sodass die in dieser Zeit ermittelten Werte und die danach gezeichneten Kurven direkt miteinander vergleichbar sind. Hierauf wurden die Pausen auf 5—10—15 Tage (mit kleinen Abweichungen) verlängert, sodass der weniger wichtige Endteil der Kurven (wegen Raum-mangels) mit dem Anfangsteil nicht mehr völlig vergleichbar ist, aber dennoch ein gutes Bild, zumal in Bezug auf die Erreichung von Normal-Bilirubinwerten ergibt.

Die Untersuchungsmethoden. Die Bilirubinbestimmungen wurden nach der neuen kolorimetrischen Methode von KERPOLA-LEIKOLA ausgeführt. Sowohl die Methode als auch die Ausführungsweise der Untersuchungen habe ich in meinem früheren Artikel in dieser Zeitschrift genau auseinandergesetzt. In diesem Zusammenhang sei jedoch noch erwähnt, dass nach der in Rede stehenden Methode das Bilirubin in seiner Gesamtheit (Totalbilirubin=TB) und als freies Bilirubin (=Fr.B) getrennt bestimmt wird. Unter letzterem versteht man denjenigen Teil des Bilirubins, der sich in den sog. Lipoidlösungsmitteln, in diesem Falle Chloroform, direkt löst. Die Differenz der beiden bildet das lösliche (Alkali) Bilirubin (LB). Die in meinem vorigen Aufsatz geschilderte Stabilität des quantitativen Verhältnisses zwischen freiem und Totalbilirubin tritt in den jetzt vorzuführenden Fällen hinsichtlich des Icterus neonatorum bei der weiter unten folgenden Besprechung der Fälle und auf den ihnen entsprechenden Kurven klar und anschaulich zutage.

Das Hämoglobin wurde mittels des Normalhäometers Hellige mit Farbprismen bestimmt. Dabei wurde Sahliwert

festgestellt. Die Umrechnung auf korrigierte Prozentzahlen kann nach der Formel: $\% \text{ Hb. korr.} = \frac{\text{Sahliwert} \times 100}{80}$ vorgenommen werden.

Die Erythrozyten wurden in üblicher Weise in der Zählkammer von E. Leitz, Wetzlar, Modell Türk (100 Quadrate auf einmal) gezählt.

Beim Zählen der Retikulozyten wurde die Vitalfärbung mit Brillanteresylblau in 1 %iger Methylalkohollösung ausgeführt. Man liess die Farbe auf einem gereinigten Objektträger zu einer dünnen, gleichmässigen Schicht eintrocknen. Auf das Deckglas wurde ein kleiner Blutropfen aufgenommen und durch vorsichtiges Andrücken an den Objektträger gleichmässig darauf ausgebreitet. Nach Verlauf von 10 Min. wurden sämtliche Zellen im Gesichtsfeld gezählt und daraus die Anzahl der Retikulozyten im Verhältnis auf 1000 Erythrozyten berechnet. Diese Zahl ist als solche, mit der Bezeichnung »R« versehen, in die weiter unten befindlichen Abbildungen eingetragen worden.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich der geschickten Laborantin der Klinik, Fräulein ELSA TÖTTERMAN, die mich bei dieser mühsamen Arbeit gewissenhaft unterstützt hat, meinen wärmsten Dank aussprechen.

Der Hautikterus wurde in gleicher Weise wie bei meiner früheren Untersuchung über den Icterus neonatorum bezeichnet: starker Ikterus (Ikt. ++), deutlicher Ikterus (Ikt. +), schwacher Ikterus (Ikt. + schw.), kaum bemerkbarer Ikterus (Ikt. ±) und schliesslich der nicht sichtbare Ikterus (Ikt. —).

Der Normalwert des Bilirubins. Zwecks Bestimmung des Normalwertes wurden 26 im ersten Lebensjahre stehende gesunde Kinder untersucht. Als durchschnittliche Werte wurden hierbei erhalten:

Totalbilirubin	0,36	mg%
Freies »	0,16	»
Lösl. »	0,20	»

Besprechung der Fälle.

Fall 1. Eeva M., geb. am 8. III. 1932, 15 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, gesund, hatte bereits ein gesundes Kind. Gravidität und Partus regelmässig. Geburtsgewicht des Kindes 3,200 g. — St. pr. am 8. III. 1932: Gew. 3,170 g. Länge 48 cm. Allgemeinzustand gut, Haut schwach ikterisch (Ikt. + schw.). Elastizität der Haut gewöhnlich, Turgor leicht gesunken. Spannung der grossen Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrössert.

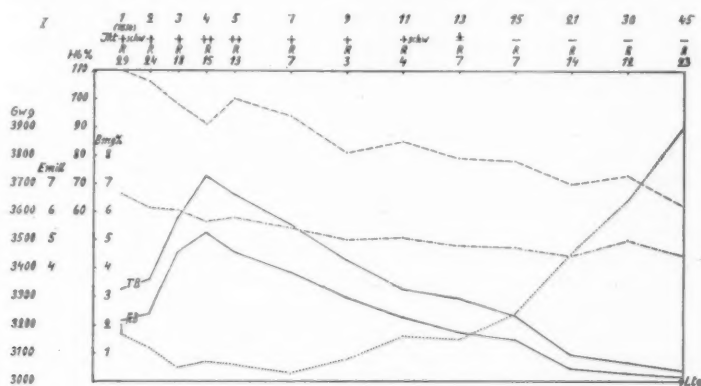


Abb. 1.

Hb — — — — E — ····· Gew ————— B —————

Die Versuchsreihe dauerte 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind normal. Nach dem ersten, physiologischen Sinken nahm das Gewicht regelmässig zu und betrug am Ende der Versuchszeit 3,900 g.

Abb. 1 zeigt, dass das Totalbilirubin am ersten Tage langsamer, danach rascher auf den Maximalwert 7,26 mg% am 4. Lebenstage steigt. Von diesem Werte sinkt es dann sehr gleichmässig auf 0,39 mg% am 45. Lebenstage. Die Kurve des freien Bilirubins folgt der Kurve des Totalbilirubins in grossen Zügen parallel. Das Hämoglobin sinkt von 110% am ersten Lebenstage ziemlich gleichmässig auf 91% am 4.

Lebenstage. Bis zum nächsten Tag steigt es von diesem Wert auf 100 %, wonach es wieder, wenn auch langsamer und von 2 kleinen Anstiegen unterbrochen, kontinuierlich bis auf 62 % am 45. Lebenstage sinkt. Die Form der Erythrozytenkurve weicht nicht nennenswert von derjenigen der Hämoglobinkurve ab. Der Abfall, den die Gewichtskurve sowohl an den ersten Tagen als auch in ihrer Gesamtheit (170 g) aufweist, ist gering und macht 5,3 % des Geburtsgewichtes aus. Schon am ersten Lebenstage tritt ein leichter Hautikterus hervor, der sich bis zum 4. Tage verstärkt. Vom 5. Tage ab wird er andauernd schwächer, um bis zum 15. Lebenstage vollständig zu verschwinden.

Fall 2. Martti V., geb. am 2. III. 1932, 15 Std. alt. Mutter Arbeiterin, gesund. Erstes Kind. Gravidität und Partus regelmässig. Geburtsgew. des Kindes 3,400 g. — St. pr. am 2. III. 1932: Gewicht 3,310 g, Länge 50 cm. Allgemeinzustand gut. Haut nicht ikterisch (Ikt. —). Elastizität der Haut normal, Turgor leicht gesunken. Spannung der grossen Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Milz und Leber nicht vergrössert.

Die Versuchsreihe umfasste 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht ziemlich regelmässig zu und betrug am Ende der Versuchszeit 3,970 g.

Aus Abb. 2 geht hervor, dass der Bilirubingehalt des Blutes am ersten Lebenstage ziemlich niedrig ist (1,80 mg %); am folgenden Tage ist er auf derselben Höhe geblieben und bis zum 3. Tage etwas gesunken (auf 1,44 mg %). Auf diesem Niveau verharret er bis zum 7. Lebenstage, wonach er ziemlich langsam auf seinen niedrigsten Wert (0,30 mg %) am 20. Tage absinkt, auf dem er dann den Rest der Versuchszeit überstehen bleibt. Der Gehalt an freiem Bilirubin beginnt schon vom ersten Tage an langsam zu sinken, und dies Sinken setzt sich sehr gleichmässig bis zum Ende der Versuchszeit fort. Das Hämoglobin sinkt von 133 % am ersten Lebenstage auf 126 % am zweiten, bleibt während des 3. Tages auf demselben Wert und sinkt dann steil auf 108 % am 4. Tage.

Hiernach steigt es auf 119 % am 7. Tage, sinkt dann abermals sehr steil, steigt noch ein wenig und sinkt dann ziemlich langsam bis auf 82 % am 45. Lebenstage. Der Erythrozytengehalt bleibt während der ersten drei Tage ungefähr der gleiche (7,4 Mill.), sinkt dann zum 4. Tage erheblich ab (6,98 Mill.). Danach verläuft die Erythrozytenkurve etwa parallel mit der Hämoglobinkurve, um schliesslich relativ etwas rascher abzufallen (am 45. Tage 5,17 Mill.). Die Gewichtskurve sinkt bis zum 4. Lebenstage auf ihren tiefsten Wert (Gewichtsabfall

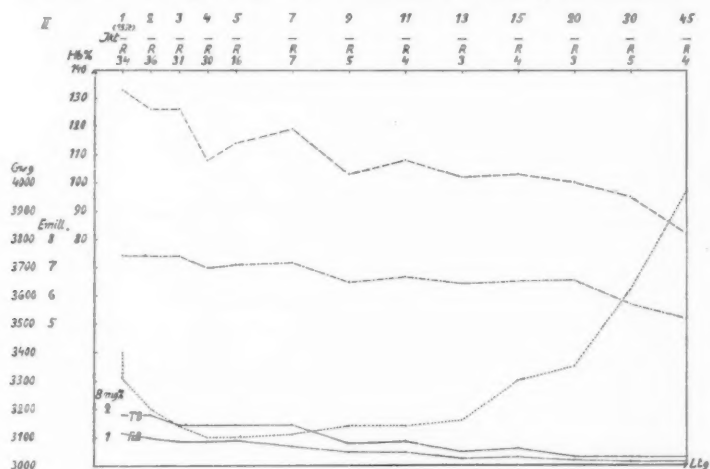


Abb. 2.

Hb — — — — E Gew. B — — — —

8,8 % vom Geburtsgewicht), auf dem sie bis zum 7. Tage verharret, und fängt dann erst langsamer, später relativ schneller an zu steigen. Ein Hautikterus kommt während der ganzen Zeit nicht zum Vorschein.

Fall 3. Lilja L., geb. am 24. XI. 1931, 7 Std. alt. Mutter Näherin, leidet an Lungentuberkulose. Fünftes Kind, Geschwister des Kindes gesund. Gravidität und Partus regelmässig. Geburtsgewicht des Kindes 4,120 g. — St. pr. am 24. XI. 1931: Gew. 4,120 g, Länge 54 cm. Allgemeinzust. gut. Haut nicht ikterisch

(Ikt.—). Elastizität der Haut normal, Turgor leicht gesunken. Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrößert. (Später Pirquet negativ).

Die Versuchsreihe umfasste 86 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten, physiologischen Sinken nahm das Gewicht zuerst langsamer, dann schneller zu und betrug am Ende der Versuchszeit 5,480 g.

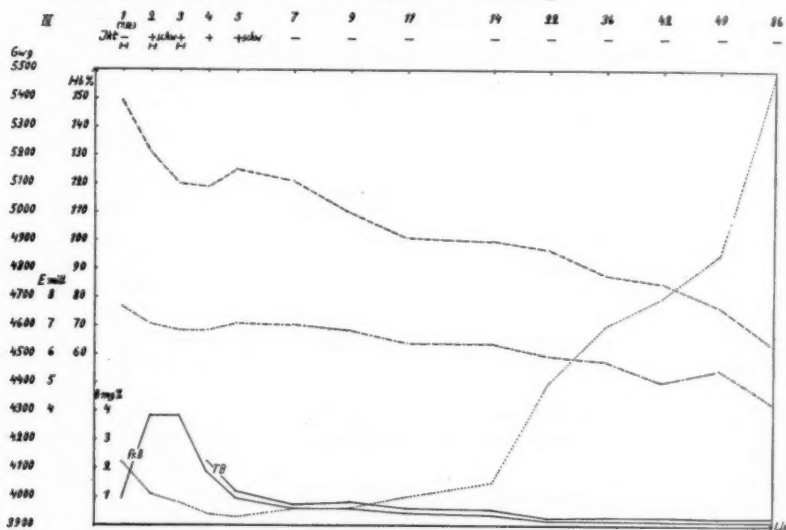


Abb. 3.

Hb — — — — E Gw B — — — —

Abb. 3 zeigt, dass man das Totalbilirubin während der ersten 3 Tage infolge der eingetretenen Hämolyse nicht hat bestimmen können. Am 4. Tage beläuft sich sein Wert auf 2,265 mg%, am 5. Tage ist er auf 1,2 mg% und am 7. Tage auf 0,72 mg% gesunken. Von diesem Wert sinkt der TB-Gehalt ganz allmählich noch weiter ab und beträgt an dem letzten, dem 86. Versuchstage 0,27 mg%. Das freie Bilirubin steigt von dem Wert 0,96 mg% des ersten Tages auf 3,84 mg% am folgenden Tage, bleibt auch am 3. Tage auf diesem

Wert stehen und sinkt dann fast ebenso steil ab, wie es früher gestiegen ist. Vom 4. Tage an verläuft seine Kurve ungefähr parallel mit der Kurve des Totalbilirubins. Das Hämoglobin sinkt steil von dem Wert 149% des ersten Tages auf 120% am 3. Tage, ist am folgenden noch auf 119% gesunken, aber zum 5. Tage wieder auf 125% gestiegen. Hierauf sinkt es stufenförmig, bald langsamer, bald schneller auf den Wert

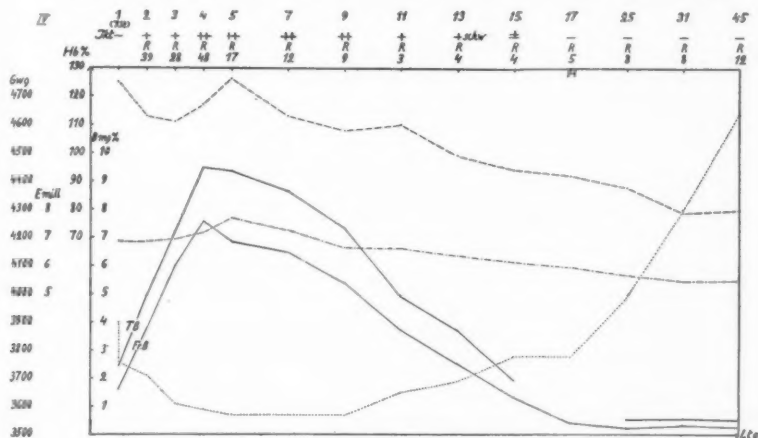


Abb. 4.

Gw — — — — — E — — — — — Gw ······· B — — — — —

63% am 86. Tage. Die Erythrozytenkurve verläuft im grossen Ganzen parallel mit der vorigen Kurve. Eine bemerkenswertere Abweichung findet sich nur am 49. Lebenstage, wo die Hämoglobinkurve in Bezug auf ihren vorhergehenden Wert gesunken, die Erythrozytenkurve hingegen gestiegen ist. Das Gewicht sinkt während der ersten Tage stetig bis auf seinen niedrigsten Wert 3,930 g (Gewichtsabfall 4,6% vom Geburtsgewicht) am 5. Tage. Danach beginnt es zuerst langsamer, dann relativ schneller zu steigen. Ein schwacher Hautikterus tritt am zweiten Lebenstage auf, an den folgenden Tagen ist er stärker, wird danach aber schwächer und ist am 7. Tage vollständig verschwunden.

Fall 4. Jouko H., geb. am 28. II. 1932, 7 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, hatte während der Gravidität Übelkeit und Erbrechen und wurde im städtischen Krankenhaus wegen Nieren- und Herzkrankheit behandelt. Zweites Kind. Partus regelmässig. Geburtsgewicht des Kindes 3,900 g. — St. pr. am 28 II. 1932: Gew. 3,760 g, Länge 52,5 cm. Allgemeinzustand gut. Haut nicht ikterisch (Ikt.—). Elastizität der Haut normal. Turgor leicht gesunken, Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrössert.

Die Versuchsreihe umfasste 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht gut zu und betrug am Ende der Versuchszeit 4,640 g.

Aus Abb. 4 geht hervor, dass das Totalbilirubin während der ersten 4 Tage steil auf seinen Maximalwert, 9,48 mg%, ansteigt. Von hier aus beginnt es erst langsamer, dann steiler zu sinken, bis es bei etwa 0,5 mg% anlangt, und bleibt auf diesem Niveau für den Rest der Versuchszeit. Die Kurve des freien Bilirubins verläuft ziemlich parallel zu der vorigen, nur an ihrem höchsten Punkt ist der Unterschied relativ etwas grösser. Das Hämoglobin fällt von 125% am ersten Lebenstage auf 111% am 3. Tage, steigt danach sehr steil auf 126% am 5. Tage und sinkt dann ziemlich gleichmässig auf 80% am 45. Lebenstage. Die Erythrozytenkurve sinkt zuerst kaum merkbar, steigt aber schon vom 2. Lebenstage an stetig bis zum 5. Tag (7,7 Mill.), wonach sie einigermaßen gleichmässig und allmählich auf den Wert 5,488,000 sinkt. Die Gewichtskurve sinkt fortlaufend bis zum 5. Tag, erst steiler, dann langsamer (Gewichtsabfall 8,5% vom Geburtsgewicht). Hierauf bleibt sie bis zum 9. Tage auf demselben Niveau und beginnt dann kontinuierlich zu steigen. Am 2. Lebenstage tritt ein Hautikterus auf, der sich bis zum 4. Tage augenfällig verstärkt, bis zum 9. Tage ungefähr in dieser Intensität bestehen bleibt (Ikt. ++), dann andauernd schwächer wird und bis zum 17. Lebenstage gänzlich verschwindet.

Fall 5. Värpu V., geb. am 2. III. 1932, 10 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, hätte während der Gravidität Übelkeit und Erbrechen, am Ende der Gravidität Albumin im Urin. Erstes Kind.

Partus regelmässig. Geburtsgew. des Kindes 2,580 g. — St. pr. am 2. III. 1932: Gewicht 2,580 g, Länge 50,5 cm. Allgemeinzustand gut. Haut nicht ikterisch (Ikt.—). Elastizität der Haut normal, Turgor leicht gesunken. Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrössert.

Die Versuchsreihe dauerte 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht normal zu und betrug am Ende der Versuchszeit 3,310 g.

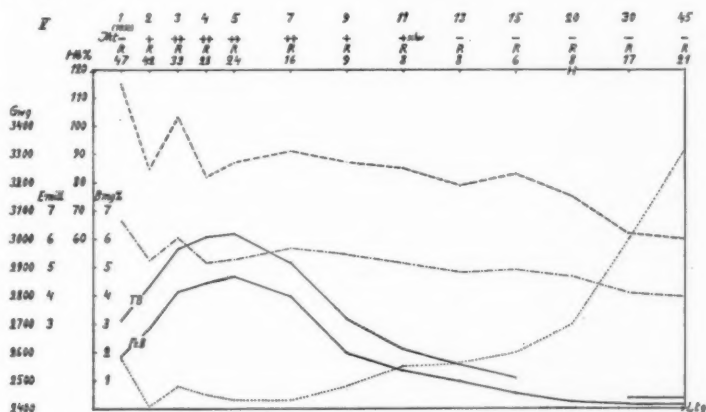


Abb. 5.

Hb — — — — E — — — — — Gw — — — — — B — — — — —

Aus Abb. 5 geht hervor, dass das Totalbilirubin erst schneller, dann langsamer auf seinen Maximalwert, 5,18 mg%, am 5. Lebenstage steigt. Von da ab sinkt es zunächst langsamer, dann schneller und hierauf wieder langsamer und gleichmässiger auf 0,39 mg% am 45. Lebenstage. Die Kurve des freien Bilirubins verläuft einigermassen parallel mit der vorigen. Das Hämoglobin sinkt sehr schroff von 115 % am ersten Lebenstage auf 85 % am folgenden Tage, steigt dann an dem darauf folgenden Tage auf 103 % und sinkt abermals steil auf 82 % am 4. Tage. Hiernach steigt es langsamer auf den Wert 91 % am 7. Tage und sinkt dann sehr gleichmässig, nur von einer kleineren

Erhebung unterbrochen, auf 60 % am 45. Lebenstage. Die Erythrozytenkurve verläuft beinahe genau parallel mit der vorigen. Die Gewichtskurve sinkt schon bis zum 2. Lebenstage ziemlich steil auf ihren niedrigsten Wert (Gewichtsabfall 6,6 % vom Geburtsgewicht), steigt bis zum folgenden Tage ein wenig, wonach abermals ein wenn auch langsamerer Abfall einsetzt. Erst am 7. Lebenstage beginnt der endgültige Gewichtsanstieg. — Ein Hautikterus tritt am 2. Lebenstage auf, verstärkt

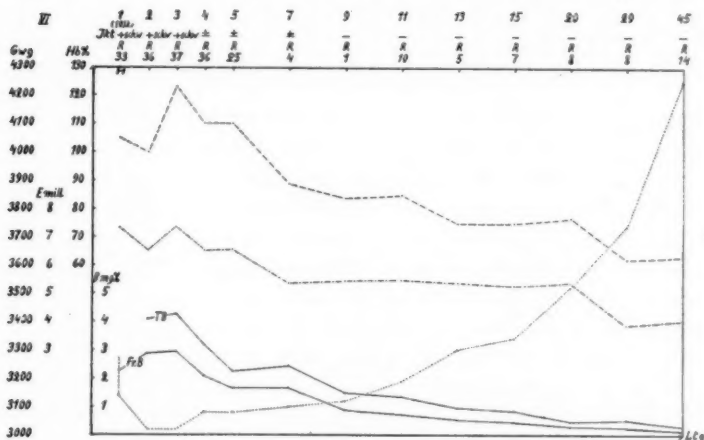


Abb. 6.

Hb——— E——— Gw..... B———

sich bis zum folgenden Tage erheblich und bleibt bis zum 7. Tage stark. Danach wird er anhaltend schwächer, um bis zum 13. Lebenstage gänzlich zu verschwinden.

Fall 6. Kaija K., geb. am 6. V. 1932, 10 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, gesund. Erstes Kind. Gravidität und Partus regelmässig. Geburtsgew. des Kindes 3,270 g. — St. pr. am 7 V. 1932: Gewicht 3,140 g, Länge 48 cm. Allgemeinzustand gut. Haut schwach ikterisch (Ikt. + schw.). Elastizität der Haut normal, Turgor leicht gesunken. Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrößert.

Die Versuchsreihe umfasste 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht regelmässig zu und betrug am Ende der Versuchszeit 4,250 g.

Abb. 6. zeigt, dass das Totalbilirubin, das wegen der eingetretenen Hämolyse am ersten Tage nicht bestimmt werden konnte, schon am 3. Tage seinen Maximalwert, 4,26 mg%, erreicht. Danach sinkt es anfangs ziemlich jäh, steigt dann noch ein wenig und sinkt hierauf sehr langsam und regelmässig bis auf den Wert 0,30 mg% am 45. Tage. Die Kurve des freien Bilirubins verläuft zu der vorigen einigermaßen parallel. Das Hämoglobin sinkt von 105 % am ersten Tage auf 100 % am zweiten, steigt aber von hier auf 123 % am 3. Tage. Hiernach sinkt es auf 110 % am 4. Tage, bleibt auch am 5. Tag auf demselben Wert stehen und sinkt dann erst steiler, dann allmählicher, noch von drei kleinen Erhebungen unterbrochen, auf 63 % am letzten Versuchstage. Die Erythrozytenkurve verläuft mit der vorigen nahezu genau parallel. Das Gewicht fällt steil bis zum 2. Tage schon auf seinen niedrigsten Wert, 3,020 g (Gewichtsabfall 7,6 % vom Geburtsgewicht), bleibt auch am folgenden Tage darauf stehen und beginnt dann erst langsamer, dann relativ schneller zu steigen. Ein schwacher Hautikterus kommt an den ersten 3 Tagen vor, wird bis zum 4. Tage kaum bemerkbar, und ist am 9. Tage gänzlich verschwunden.

Fall 7. Helmi H., geb. am. 7. V. 1932, 6 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, gesund. Erstes Kind. Gravidität und Partus regelmässig. Geburtsgewicht des Kindes 3,640 g. — St. pr. am 7. V. 1932: Gewicht 3,570 g, Länge 51 cm. Allgemeinzustand gut. Haut nicht ikterisch (Ikt.—). Elastizität der Haut normal, Turgor leicht gesunken. Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrößert.

Die Versuchsreihe umfasste 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht zuerst langsamer, dann schneller zu und betrug am Ende der Versuchszeit 4,040 g.

Abb. 7 zeigt, dass das Totalbilirubin schon am 2. Tage seinen Maximalwert, 3,96 mg%, erreicht; danach fängt es an, ziemlich langsam und gleichmässig zu sinken, um sich nur ein paarmal dazwischen etwas zu erheben. Der Wert am 45. Tage ist 0,30 mg%. Die Kurve des freien Bilirubins verläuft ziemlich genau parallel zu der vorigen. Das Hämoglobin sinkt während der ersten Tage sehr gleichmässig von dem Wert des ersten Tages, 113 %, auf den Wert 107 % am dritten Tage,

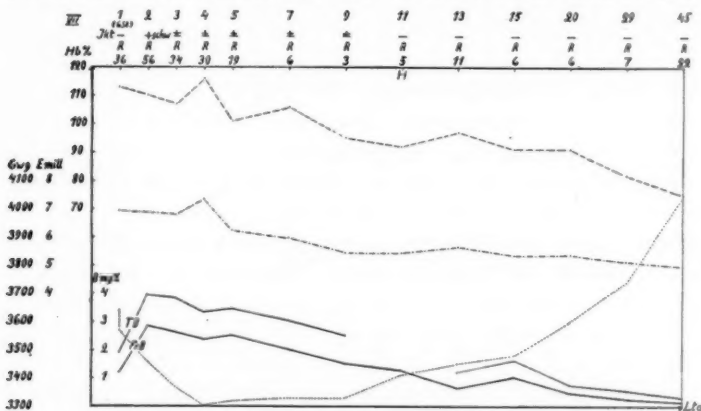


Abb. 7.

Hb — — — — E Gw B —————

danach steigt es steil auf den Wert 116 % am 4. Tage und sinkt dann noch steiler auf den Wert 101 % am 5. Tage. Hierauf fängt das Hämoglobin abermals an zu sinken, erhebt sich dazwischen noch einmal etwas und erreicht am 45. Tage den Wert 75 %. Die Erythrozytenkurve verläuft im grossen Ganzen parallel mit der vorigen, eine grössere Abweichung bildet nur der 7. Lebenstag, wo das Hämoglobin gestiegen, aber der Erythrozytengehalt gegenüber dem Wert des vorhergehenden Tages ein wenig gesunken ist. Das Gewicht fällt ziemlich steil ab und erreicht den tiefsten Punkt der Kurve, 3,300 g, am 4. Tage (Gewichtsabfall 9,3 % vom Geburtsgewicht). Von da aus steigt es sehr langsam bis zum 9. Tage, wonach

ein schnellerer Anstieg erfolgt. Ein schwacher Hautikterus tritt am 2. Lebenstage auf, wird am 3. Tage kaum bemerkbar und ist am 11. Tage vollkommen verschwunden.

Fall 8. Irma J., geb. am 30. III. 1932, 3 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, gesund. Erstes Kind. Gravidität und Partus regelmässig. Geburtsgewicht des Kindes 3,230 g. — St. pr. am 30. III. 1932: Gew. 3,160 g, Länge 50 cm. Allgemeinzustand gut. Haut nicht ikterisch (Ikt.—). Elastizität der Haut normal, Turgor

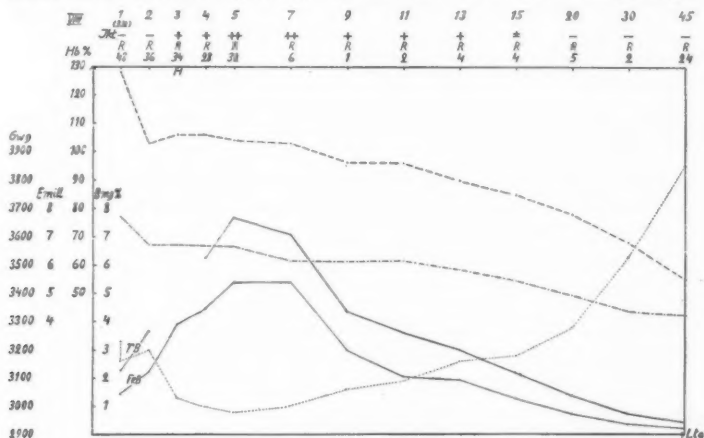


Abb. 8.

Hb — — — — E — — — — — Gw — — — — — B — — — — —

leicht gesunken. Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrößert.

Die Versuchsreihe umfasste 45 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht regelmässig zu und betrug am Ende der Versuchszeit 3,850 g.

Abb. 8 zeigt, dass das Totabilirubin steil bis zum 5. Lebenstage steigt, wo es sein Maximum, 7,68 mg%, erreicht (am 3. Tage bleibt es wegen der eingetretenen Hämolyse unbestimmt). Hierauf sinkt es zuerst langsamer, dann bis zum 9.

Tage schneller und danach wieder langsamer und einigermassen gleichmässig auf 0,42 mg% am 45. Lebenstage. Das freie Bilirubin steigt und sinkt etwa parallel damit. Das Hämoglobin sinkt steil von 128 % am ersten Tage auf 103 % am 2. Tage, steigt dann auf 106 % am 3. Tage und bleibt auf diesem Wert auch am 4. Tage stehen. Danach sinkt es ziemlich gleichmässig auf 55 % am 45. Tage. Der Erythrozytengehalt sinkt von seinem Werte, 7,71 Mill., am ersten Tage ziemlich

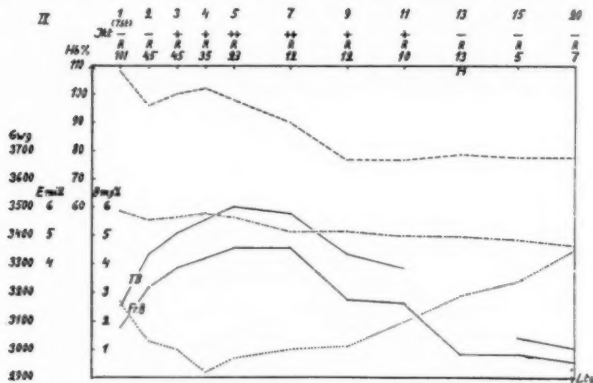


Abb. 9.

Hb ——— E ——— Gw B ———

steil auf den Wert 6,71 Mill. am 2. Tage. verharret bis zum 5. Tage fast auf demselben Werte (6,67 Mill.) und sinkt dann ziemlich gleichmässig auf seinen Wert 4,21 Mill. am 45. Lebenstage. Das Gewicht sinkt bis zum 2. Tage nur um 30 g, danach steiler bis auf seinen niedrigsten Wert, 2,980 g, am 5. Tage (Gewichtsabfall 7,7 % vom Geburtsgewicht), und fängt danach an, zunächst ziemlich langsam, dann relativ rascher zu steigen. Ein Hautikterus kommt am 3. Tage zum Vorschein, ist vom 5.—7. Tage am stärksten, wird danach schwächer und ist am 20. Tage endgültig verschwunden.

Fall 9. Alina S., geb. am 22. IV. 1932, 7 Std. alt. Mutter Dienstmädchen, hatte früher an akutem Gelenkrheumatismus

gelitten. Erstes Kind. Während der Gravidität hatte die Mutter Albumin im Urin. Partus regelmässig. Geburtsgew. des Kindes 3,170 g. — St. pr. am 22. IV. 1932: Gewicht 3,170 g, Länge 50 cm. Allgemeinzustand gut. Haut nicht ikterisch (Ikt.—). Elastizität der Haut normal, Turgor leicht gesunken. Spannung der gr. Fontanelle leicht gesunken. Reflexe gewöhnlich. Herz und Lungen gesund. Leber und Milz nicht vergrössert.

Die Versuchsreihe umfasste 20 Tage. Während dieser Zeit entwickelte sich das Kind gut. Nach dem ersten Sinken nahm das Gewicht ziemlich gleichmässig zu und betrug am Ende der Versuchszeit 3,350 g.

Abb. 9 zeigt, dass das Totalbilirubin während der ersten Tage zunächst rascher, dann langsamer steigt und seinen Maximalwert, 6,0 mg%, am 5. Tage erreicht. Danach fällt es stufenförmig, bald langsamer, bald schneller ab (am 13. Tage konnte die Bestimmung der eingetretenen Hämolyse halber nicht ausgeführt werden) und am letzten Versuchstage beträgt der Totalbilirubingehalt 1,05 mg%. Die Kurve des freien Bilirubins verläuft einigermassen parallel zu der vorigen. Das Hämoglobin sinkt von dem Wert des ersten Tages, 108 %, auf 96 % am 2. Tage, danach steigt es auf den Wert 102 % am 4. Tage, worauf ein ziemlich jäher Abfall auf den Wert 77 % am 9. Tage folgt. Von da an bis zum Ende der Versuchszeit bleibt der Hämoglobingehalt beinahe unverändert. Die Erythrozytenkurve weicht von der vorigen nicht nennenswert ab. Das Gewicht sinkt ziemlich steil auf seinen niedrigsten Wert, 2,920 g, am 4. Tage (Gewichtsabfall 7,9 % vom Geburtsgewicht) und steigt danach sehr regelmässig bis zum Ende der Versuchszeit. Ein Hautikterus tritt am 3. Lebenstage in Erscheinung, ist vom 5.—7. Tage am stärksten, fängt danach an, schwächer zu werden und ist am 13. Tage endgültig verschwunden.

Kritische Betrachtungen. Wenn wir die dargestellten Fälle von Abbildung zu Abbildung verfolgen, können wir sogleich konstatieren, dass das Hämoglobinprozent und der Erythrozytengehalt an dem ersten oder den ersten Lebenstagen regelmässig mehr oder weniger steil abfallen, und dass in der Regel der Bilirubinspiegel des Blutes gleichzeitig steiler oder weniger

steil ansteigt. Zweitens machen wir die Wahrnehmung, dass sowohl die Hb- wie die E-Kurve nach dem ersten Sinken regelmässig ansteigt. Diese letztere Erscheinung scheint mit der während der ersten Lebenstage des Kindes erfolgenden Gewichtsabnahme in Zusammenhang zu stehen. Es ist schon längere Zeit bekannt gewesen (ROTT), dass dieser Gewichtsabfall in der Hauptsache auf einen Flüssigkeitsverlust, eine allgemeine Eintrocknung der Gewebe, darunter auch des Bluteserums, zurückzuführen ist. Die Folge davon ist eine »Eindickung« des Blutes und demgemäss eine relative, wenn auch nicht absolute Vermehrung seines E-Gehaltes und Hb-Prozentes. Beim Vergleich der verschiedenen Abbildungen untereinander kann man auch feststellen, dass je schroffer und grösser der Gewichtsabfall, umso grösser auch jener sekundäre Anstieg der E- und Hb-Kurven ist. Ex analogia muss wohl der B-Spiegel des Blutes im Zusammenhang mit der Gewichtsabnahme im gleichen Verhältnis steigen. Als ein Nebenfaktor ist also der Einfluss der Gewichtsabnahme beim Vergleich der Kurven untereinander jedenfalls in Betracht zu ziehen.

Unter diesen Voraussetzungen kann man nun daran gehen, nachzuprüfen, inwieweit eine Parallelität zwischen dem Sinken der Hb- und E-Kurven und dem gleichzeitigen Anstieg der B-Kurven zu konstatieren ist.

In den Fällen 1 und 2 (Abb. 1 und 2) handelt es sich um einigermassen genau gleich schwere und gleichaltrige Kinder. In Abb. 1 sieht man, dass Hb während der ersten drei Tage von 110 auf 91 (um 19) % sinkt, wonach ein ziemlich gelinder sekundärer Anstieg erfolgt. Die E-Kurve sinkt, abgesehen von einer kleinen Erhebung, ziemlich gleichmässig und kontinuierlich gleichzeitig mit der Hb-Kurve. Die B-Kurven, welche bei Beginn der Untersuchung bereits sehr hoch verlaufen, so dass die Haut schon schwach ikterisch ist, steigen um dieselbe Zeit, wo die vorigen Kurven sinken, jäh an (TB auf über 7 mg%). Die Gewichtsabnahme des Kindes ist relativ gering (5,3 % vom Geburtsgewicht). — In Abb. 2 sinkt die Hb-Kurve während der ersten drei Tage von 133 auf 108 (um 25) %, danach folgt in diesem Falle eine leichtere sekun-

däre Erhebung. Die E-Kurve verläuft zuerst wagerecht, sinkt bis zum vierten Tage ein wenig, wonach ein leichter sekundärer Anstieg eintritt. Die B-Kurven, welche von Anfang an ziemlich niedrig verlaufen, bleiben beinahe auf demselben Niveau, um dann allmählich stufenförmig abzufallen. Die Haut wird überhaupt nicht ikterisch.

In Fall 3 sieht man anfangs einen sehr steilen Abfall der Hb- sowie der E-Kurve und einen ziemlich mässigen Anstieg der B-Kurven (Die Bestimmung von TB misslang an den ersten Tagen wegen wiederholter Hämolysen). — In Fall 4 ist der Abfall der Hb-Kurve viel gelinder als in dem vorigen Fall, der darauf folgende sekundäre Anstieg hingegen sehr hoch (auch der Gewichtsverlust grösser als im vorigen Fall). Die E-Kurve weist anfangs nur eine steigende Tendenz auf und erreicht ihren höchsten Gipfel gleichzeitig mit dem sekundären Anstieg der Hb-Kurve. Die B-Kurven, die sich zunächst auf einigermassen normaler Höhe befinden, weisen dagegen bis zum vierten Tage einen sehr steilen Anstieg auf und erreichen ungefähr die doppelte Höhe wie im vorigen Fall. Wenn man diesen Fall mit Fall 2 vergleicht, bemerkt man, dass die Hb- und E-Kurven sowie auch die Kurven der Gewichtsabnahme einigermassen gleichgerichtet sind, wogegen der Unterschied zwischen den B-Kurven besonders eklatant ist.

In Fall 5 ist der sehr schroffe Abfall der Hb- und der E-Kurve von einem erheblichen Anstieg der B-Kurven begleitet, der indessen viel geringfügiger bleibt als in Fall 4, wo doch der Abfall der Hb- und der E-Kurve bedeutend kleiner (die Gewichtsabnahme allerdings grösser) ist.

In dem folgenden Fall 6 folgt auf einen kleineren anfänglichen Abfall der Hb- und der E-Kurve ein auffallend schroffer sekundärer Anstieg (auch die Gewichtsabnahme rasch). Der Anstieg der B-Kurven ist auch hier ziemlich gelinde.

In Fall 7 sind der Abfall der Hb- und E-Kurven sowie der Anstieg der B-Kurven dem vorigen Fall ziemlich gut an die Seite zu stellen.

In Fall 8 sinken die Hb- und die E-Kurve anfänglich steil, ebenso steigen die B-Kurven sehr steil und hoch. Und

in Fall 9 schliesslich tritt ein mit dem vorigen Fall verglichen mässigerer Abfall der Hb- und der E-Kurve sowie ein gelinderer Anstieg der B-Kurven auf.

Was die in den einzelnen Fällen vorkommende Retikulozytenreaktion anbelangt, so kann man bemerken, dass dieselbe während der ersten Tage nach der Geburt regelmässig am stärksten ist, um danach ebenso regelmässig ein oder zwei Wochen lang auf einen ganz kleinen Wert zu sinken. Hierauf steigt sie wieder bis zum Ende der Versuchszeit in beträchtlichem, wenn auch nicht so hohem Masse, wie sie vorher gesunken ist. Zweitens kann man die Wahrnehmung machen, dass man aus dem Retikulozytengehalt während des ersten oder der ersten Lebenstage weder auf die Grösse der Blutzerfalls noch auf die Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut schliessen kann.

Auf Grund dieser Beobachtungen kann man wohl die Schlussfolgerung ziehen, dass die Grösse des Blutzerfalls und die Geschwindigkeit, womit derselbe erfolgt, in manchen Fällen, wenigstens in gewissem Grade mit dem Steigen des Bilirubinspiegels im Blute parallel zu gehen scheint, während in anderen Fällen keinerlei Parallelität in dieser Beziehung vorliegen dürfte. Ferner könnte man daraus schliessen, dass die obenerwähnten Komponenten des Blutzerfalls (Grösse und Tempo), die zweifellos deutlich wirksame Faktoren in Bezug auf die Steigerung des Bilirubinspiegels zu sein scheinen, doch — gegenüber den Behauptungen von ANSELMINO und HOFFMANN u. a. — keine ohne weiteres entscheidende Faktoren darstellen dürften.

Welches ist alsdann der unentbehrlich scheinende Faktor, dessen entscheidender Einfluss offenbar erforderlich ist, damit der Bilirubinspiegel mehr oder weniger steil ansteigt oder aber beinahe vollkommen ungesteigert bleibt, auch in solchen Fällen, wo man auf Grund der relativen Grösse und Geschwindigkeit des Blutzerfalls einen sogar steilen Anstieg des B-Spiegels erwarten sollte? Ebenso wie bei meiner Untersuchung über die Einwirkung von Blutinjektionen auf den Bilirubinspiegel des Blutes beim Neugeborenen kann ich nicht gern zu einem andern Resultat kommen, als dass die Ursache in dem

Funktionsvermögen der Leber, des Ausscheidungsorganes für das Bilirubin zu suchen ist. Wenn die Leber schon im Augenblick der Geburt auch die durch einen reichlicheren Blutzerfall gebildete Bilirubinmenge rasch in den Darmkanal auszuscheiden vermag, hat der B-Spiegel des Blutes nicht Zeit, nennenswert zu steigen. Wenn dagegen die Ausscheidungsfunktion der Leber im Augenblick der Geburt oder bald danach noch nicht hat in Gang kommen können, so ist auch ein relativ geringfügiger und langsamer erfolgender Blutzerfall von einem mehr oder weniger steilen Anstieg des B-Spiegels begleitet. Unter physiologischen Verhältnissen sinkt jedoch der B-Spiegel auch dann nach Verlauf einiger Tage fast ebenso rasch, wie er gestiegen ist, was teilweise zweifellos auf der Verlangsamung des Blutzerfalls, in der Hauptsache jedoch wahrscheinlich darauf beruht, dass die während dieser Zeit in Gang gekommene Ausscheidungsfunktion der Leber ihre Aufgabe schon zu erfüllen vermag.

Auch wenn man die für das Steigen des B-Spiegels beim Neugeborenen wahrscheinlich ausschlaggebend wichtige Unzulänglichkeit des Ausscheidungsvermögens (= relat. Ausscheidungsinsuffizienz) der Leber in Bezug auf Bilirubin betont, ist doch die Bedeutung des beim Neugeborenen erfolgenden, auf mancherlei verschiedene Weise nachgewiesenen vermehrten Blutzerfalls für das Zustandekommen des Icterus neonatorum nicht zu bestreiten. Hinsichtlich dieses Umstandes möchte ich meinerseits noch auf die in meinem vorigen Artikel mitgeteilte Beobachtung hinweisen, dass das beim Icterus neonatorum vorkommende Blutbilirubin auf Grund der Bilirubinuntersuchung nach der Methode KERFFOLA-LEIKOLA deutlich zu dem sog. hämolytischen Bilirubintypus gehört.

Zusammenfassung.

1. Bei 9 neugeborenen Kindern wurden vom ersten Lebenstage ab der Bilirubinspiegel des Blutes, das Hämoglobinprozent und der Erythrozytengehalt, das Gewicht des Kindes sowie die Retikulozytenreaktion 45 (in einem Fall 20 und in

einem Fall 86) Tage lang, während der ersten Tage täglich, danach anfänglich jeden zweiten Tag und später in längeren Zwischenräumen verfolgt.

2. In 8 Fällen stieg der B-Spiegel während der ersten Lebenstage mehr oder weniger schroff an, um danach erst steiler, dann allmählicher binnen 2×3 Wochen auf seinen Normalwert zu sinken. Ein Hautikterus war je nach der Höhe des B-Spiegels entweder von Anfang an vorhanden oder trat erst während der ersten Lebenstage in Erscheinung, um regelmässig nach Verlauf einiger Tage, wenn der B-Spiegel hinreichend gesunken war, zu verschwinden.

In einem Falle sank der B-Spiegel, der anfänglich, wie auch in allen übrigen Fällen, höher als normal war, allmählich auf seinen Normalwert, ohne irgendeine Erhebung aufzuweisen. Die Haut wurde in diesem Falle überhaupt nicht ikterisch.

3. Das Hb-Prozent unter der E-Gehalt sanken in sämtlichen Fällen während des ersten oder der ersten Tage mehr oder weniger erheblich. Hierauf folgte regelmässig ein kurzdauernder sekundärer Anstieg, der mit Grösse und Tempo des während der ersten Lebenstage erfolgten Gewichtsverlustes in Zusammenhang zu stehen schien. Danach sanken das Hb-Prozent und der E-Gehalt ziemlich gleichmässig bis zum Ende der Versuchszeit.

4. Der während der ersten Lebenstage erfolgte Abfall der Hb- und E-Kurven schien bezüglich seiner Ausdehnung und seines Tempos in einigen Fällen wenigstens gewissermassen mit der Steilheit im Anstieg des B-Spiegels und dem daraus folgenden Zutagetreten des Hautikterus proportional zu sein. In anderen Fällen schien dagegen eine solche Proportionalität überhaupt nicht vorzuliegen.

5. Die Anzahl der Retikulozyten war während der ersten Lebenstage regelmässig sehr hoch, verminderte sich danach ziemlich gleichmässig 1—2 Wochen lang, um hierauf bis zum Ende der Versuchszeit anzusteigen, ohne jedoch so hohe Werte wie gleich nach der Geburt zu erreichen. Aus der Anzahl der Retikulozyten nach der Geburt schien man hinsichtlich der

Grösse des Blutzerfalls oder des Ansteigens des Bilirubinspiegels keine Schlussfolgerungen ziehen zu können.

6. Die vorliegenden Untersuchungen scheinen zu erweisen, dass die *Ursache für das Ansteigen des Bilirubinspiegels* (und gleichzeitig für das Auftreten des Hautikterus) *ausser in dem dabei erfolgenden vermehrten Blutzerfall in einem andern Faktor von entscheidener Wichtigkeit zu suchen ist, der unabhängig von Grösse und Tempo des Blutzerfalls wirkt.*

Am natürlichsten erscheint der Gedanke, dass das in den verschiedenen Fällen *wechselnde Vermögen der Leber, Bilirubin aus dem Blut in den Darm auszuschcheiden* (= die relat. Ausscheidungsinsuffizienz der Leber in Bezug auf Bilirubin) *diesen zweiten Faktor darstellt.*

Tabelle I.

Fall 1. Eeva M. Geburtsgewicht 3200 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1										
15 St.	6628000	110	0,83	29	3,24	2,16	1,08	+ schw.	3170	66,7
2	6152000	106	0,87	24	3,60	2,40	1,20	+	3120	66,7
3	6064000	98	0,82	18	5,76	4,56	1,20	+	3050	79,2
4	5668000	91	0,81	15	7,26	5,22	2,04	++	3070	71,9
5	5804000	100	0,86	13	6,60	4,56	2,04	++	3060	69,1
7	5424000	94	0,87	7	5,52	3,84	1,68	+	3030	69,6
9	5000000	81	0,81	3	4,20	2,97	1,32	+	3080	69,2
11	5080000	85	0,85	4	3,24	2,28	0,96	+ schw.	3160	70,4
13	4800000	79	0,82	7	2,94	1,74	1,20	±	3150	59,2
15	4736000	78	0,83	7	2,34	1,50	0,84	—	3240	64,1
21	4464000	70	0,79	14	0,96	0,48	0,48	—	3450	50,0
30	4996000	73	0,74	12	0,69	0,30	0,30	—	3640	43,5
45	4440000	62	0,70	23	0,39	0,15	0,24	—	3900	38,5

Tabelle II.

Fall 2. Martti V. Geburtsgewicht 3400 g.

Alter (Ltg)	Elythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1										
15 St.	7416000	133	0,89	34	1,80	1,14	0,66	—	3310	63,3
2	7400000	126	0,85	36	1,80	0,96	0,84	—	3200	53,3
3	7400000	126	0,85	31	1,44	0,84	0,60	—	3140	58,3
4	6980000	108	0,78	30	1,44	0,84	0,60	—	3100	58,3
5	7072000	114	0,81	16	1,44	0,90	0,54	—	3100	62,5
7	7144000	119	0,83	7	1,44	0,78	0,66	—	3110	54,2
9	6496000	103	0,80	5	0,78	0,48	0,30	—	3140	61,5
11	6664000	108	0,82	4	0,84	0,48	0,36	—	3140	57,1
13	6416000	102	0,79	3	0,48	0,24	0,24	—	3160	50,0
15	6500000	103	0,79	4	0,60	0,30	0,30	—	3300	50,0
20	6512000	100	0,77	3	0,30	0,18	0,12	—	3350	60,0
30	5696000	95	0,85	5	0,30	0,12	0,18	—	3620	40,0
45	5176000	82	0,80	4	0,30	0,12	0,18	—	3970	40,0

Tabelle III.

Fall 3. Lälja L. Geburtsgewicht 4120 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1 7 St.	7648000	149	0,98		H. ¹	0,96	—	—	4120	—
2	7080000	131	0,94		»	3,84	—	+ schw.	4010	—
3	6856000	120	0,88		»	3,84	—	+	3980	—
4	6864000	119	0,87		2,265	1,86	0,405	+	3940	82,1
5	7100000	125	0,88		1,20	0,96	0,24	+ schw.	3930	80,0
7	7056000	121	0,87		0,72	0,60	0,12	—	3960	83,3
9	6896000	110	0,81		0,84	0,60	0,24	—	3960	71,4
11	6428000	101	0,78		0,60	0,45	0,15	—	4000	75,0
14	6400000	100	0,78		0,54	0,36	0,18	—	4050	66,7
22	5944000	97	0,82		0,24	0,18	0,06	—	4400	70,9
36	5780000	88	0,77		0,30	0,15	0,15	—	4600	50,0
42	5024000	85	0,85		0,30	0,15	0,15	—	4700	50,0
49	5488000	77	0,71		0,27	0,12	0,15	—	4850	44,4
86	4212000	63	0,75		0,27	0,12	0,15	—	5480	44,4

Tabelle IV.

Fall 4. Jouko H. Geburtsgewicht 3900 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1 7 St.	6864000	125	0,91	— ²	2,46	1,62	0,84	—	3760	65,8
2	6856000	113	0,83	39	4,92	3,78	1,14	+	3710	76,8
3	6928000	111	0,80	28	7,20	6,00	1,20	+	3610	83,3
4	7184000	117	0,82	48	9,48	7,56	1,92	++	3590	79,7
5	7700000	126	0,82	17	9,86	6,84	2,52	++	3570	73,1
7	7264000	113	0,78	12	8,64	6,48	2,16	++	3570	75,0
9	6648000	108	0,81	9	7,32	5,40	1,92	++	3570	73,8
11	6616000	110	0,83	3	4,92	3,72	1,20	+	3650	75,6
13	6376000	99	0,78	4	3,72	2,52	1,20	+ schw.	3690	67,7
15	6112000	94	0,77	4	1,92	1,32	0,60	±	3780	68,7
17	5968000	92	0,78	5	H. ¹	0,42	—	—	3780	—
25	5692000	88	0,78	8	0,54	0,24	0,30	—	3990	44,4
31	5452000	79	0,73	8	0,57	0,33	0,24	—	4300	57,9
45	5488000	80	0,74	12	0,54	0,27	0,27	—	4640	50,0

¹ Hämolyse.

² Nicht gezählt.

Tabelle V.

Fall 5. Varpu V. Geburtsgewicht 2580 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1										
10 St.	6624000	115	0,87	47	3,12	1,86	1,26	—	2580	59,6
2	5240000	85	0,81	42	4,32	2,88	1,44	+	2410	66,7
3	6044000	103	0,86	33	5,64	4,12	1,52	++	2470	73,1
4	5156000	82	0,80	28	6,06	4,44	1,62	++	2450	73,3
5	5284000	87	0,83	24	6,18	4,68	1,50	++	2430	74,1
7	5676000	91	0,81	16	5,16	3,96	1,20	++	2430	76,7
9	5440000	87	0,80	9	3,18	1,98	1,20	+	2480	62,3
11	5136000	85	0,85	8	2,10	1,335	0,765	+ schw.	2550	63,6
13	4824000	79	0,82	8	1,56	0,96	0,60	—	2560	61,5
15	4912000	83	0,84	6	1,08	0,54	0,54	—	2600	50,0
20	4680000	75	0,81	8	H. ¹	0,24	—	—	2700	—
30	4100000	62	0,75	17	0,89	0,15	0,24	—	3000	38,5
45	3972000	60	0,77	21	0,89	0,15	0,24	—	3310	38,5

Tabelle VI.

Fall 6. Kaija K. Geburtsgewicht 3270 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1										
10 St.	7340000	105	0,71	33	H. ¹	2,28	—	+ schw.	3140	—
2	6512000	100	0,71	36	4,08	2,88	1,20	+ schw.	3020	70,6
3	7368000	123	0,84	37	4,26	2,94	1,32	+ schw.	3020	69,0
4	6512000	110	0,84	36	3,18	2,10	1,08	±	3080	66,0
5	6568000	110	0,84	25	2,28	1,68	0,60	±	3080	73,7
7	5388000	89	0,84	4	2,46	1,68	0,78	±	3100	68,3
9	5440000	84	0,78	1	1,50	0,90	0,60	—	3120	60,0
11	5480000	85	0,79	10	1,38	0,72	0,66	—	3190	52,2
13	5360000	75	0,71	5	0,96	0,54	0,42	—	3300	56,2
15	5260000	75	0,72	7	0,84	0,48	0,36	—	3340	57,1
20	5396000	77	0,72	8	0,48	0,30	0,18	—	3520	62,5
29	3872000	62	0,81	8	0,54	0,24	0,30	—	3740	44,4
45	4032000	63	0,78	14	0,80	0,12	0,18	—	4250	40,0

¹ Hämolyse.

Tabelle VII.

Fall 7. Helmi H. Geburtsgewicht 3640 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1 6 St.	6944000	113	0,81	36	1,92	1,20	0,72	—	3570	62,5
2	6898000	110	0,81	56	3,96	2,88	1,08	+ schw.	3460	72,7
3	6808000	107	0,78	34	3,84	2,64	1,20	±	3370	68,7
4	7336000	116	0,79	30	3,36	2,40	0,96	±	3300	71,4
5	6344000	101	0,80	19	3,48	2,52	0,96	±	3320	72,4
7	5992000	106	0,89	6	3,06	2,04	1,02	±	3330	66,7
9	5432000	95	0,88	3	2,52	1,50	1,02	±	3330	59,5
11	5424000	92	0,85	5	H. ¹	1,26	—	—	3410	—
13	5644000	97	0,87	11	1,20	0,66	0,54	—	3450	55,0
15	5344000	91	0,86	6	1,62	1,02	0,60	—	3480	63,0
20	5384000	91	0,86	6	0,72	0,48	0,24	—	3600	66,7
29	5140000	82	0,80	7	0,54	0,24	0,30	—	3740	46,0
45	4968000	75	0,75	22	0,30	0,12	0,18	—	4040	40,0

Tabelle VIII.

Fall 8. Irma J. Geburtsgewicht 3230 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1 3 St.	7712000	128	0,89	48	2,28	1,44	0,84	—	3160	63,2
2	6712000	103	0,77	36	3,66	2,22	1,44	—	3200	60,7
3	6712000	106	0,79	34	H. ¹	3,90	—	+	3030	—
4	6698000	106	0,80	28	6,24	4,44	1,80	+	3000	71,1
5	6676000	104	0,79	32	7,68	5,40	2,28	++	2980	70,3
7	6152000	103	0,84	6	7,08	5,40	1,68	++	3000	76,3
9	6112000	96	0,79	1	4,32	3,00	1,32	+	3060	69,4
11	6152000	96	0,84	2	3,60	2,04	1,56	+	3090	56,7
13	5828000	90	0,77	4	3,00	1,92	1,08	+	3160	64,0
15	5464000	85	0,79	4	2,19	1,29	0,90	±	3180	58,9
20	4928000	78	0,79	5	1,38	0,72	0,66	—	3280	52,2
30	4352000	68	0,79	2	0,72	0,36	0,36	—	3530	50,0
45	4212000	55	0,65	24	0,42	0,21	0,21	—	3850	50,0

¹ Hämolyse.

Tabelle IX.

Fall 9. Alina S. Geburtsgewicht 3170 g.

Alter (Ltg)	Erythro- zyt.	Hb%	I	Reticulo- zyt.: 1000 E	TB mg%	Fr. B mg %	LB mg%	Ikterus	Gewicht g	Fr. B % des TB
1 7 St.	5868000	108	0,93	101	2,52	1,80	0,72	—	3170	71,4
2	5548000	96	0,88	45	4,32	3,18	1,14	—	3030	73,6
3	5636000	100	0,89	45	5,04	3,84	1,20	+	3000	76,2
4	5788000	102	0,89	35	5,52	4,20	1,32	+	2920	76,1
5	5632000	98	0,87	23	6,00	4,56	1,44	++	2970	76,0
7	5128000	90	0,88	12	5,76	4,56	1,20	++	3000	79,2
9	5144000	77	0,75	12	4,32	2,76	1,56	+	3010	63,9
11	5000000	77	0,77	10	3,84	2,64	1,20	+	3100	68,7
13	4992000	79	0,80	13	H. ¹	0,84	—	—	3190	—
15	4880000	78	0,81	5	1,44	0,84	0,60	—	3240	58,3
20	4664000	78	0,84	7	1,05	0,57	0,48	—	3350	54,3

¹ Hämolysc.

Literaturverzeichnis.

- ADLER, K. und MARY ADLER: Z. Geburtsh. 101, 128, 1931.
 ANSELMINO und HOFFMANN: Arch. Gynäk. 143, 500, 1931. — Münch. med. Wschr. 1932 II, 1226.
 BERNHEIM-KARRER und GROB: Zeitschr. Kinderheilk. 50, 672, 1931.
 GOLDBLOOM und GOTTLIEB: Amer. J. Dis. Childr. 38, 57, 1929. — J. clin. Invest. 8, 375, 1930. — Rev. franç. Pédiatr. 8, 177, 1932.
 GOTTLIEB und KEARNS: N. Y. State J. Med. 30, 1219, 1930. — J. clin. Invest. 9, 139, 1930. — Ebenda. 10, 319, 1931.
 HEINIÖ: Acta soc. med. fenn. Duod. Ser. B, Tom. XIV, Fasc. 1, 1931. (Literatur!).
 JACOBI: Klin. Wschr. 1929 II, 1611.
 KERPPOLA und LEIKOLA: Acta med. scand. Vol. LXXVI, Fasc. IV—VI, 1931. — Ebenda. Vol. LXXVIII, Fasc. I, 1932.
 LEREBoullet, Gournay und Detrois: Nourison 19, 356, 1931.
 MITCHELL: Amer. J. Dis. Childr. 38, 518, 1929.
 ROTT: Zeitschr. Kinderheilk. 1, 43, 1911.
 SAMSON: Kinderärztl. Prax. 3, 168, 1932.
 WAKABAYASHI: Trans. jap. path. Soc. 21, 35, 1931.
 YLPPÖ: Zeitschr. Kinderheilk. 9, 208, 1913.

Fieber von 6 $\frac{1}{2}$ jähriger Dauer bei einem Kinde mit an- geborenen Missbildungen des Gehirns und Rückenmarks und angeborenem Tumor medullae.

Von

CORNELIA DE LANGE, Amsterdam.

Klinischer Teil.

Anamnese.¹

Das Kind A. V., Knabe, geboren am 7. November 1931, war während der ersten 10 Lebensmonate vollkommen gesund und bewegte Arme und Beine in normaler Weise. Als er 6 Monate alt war, fiel er vornüber aus dem Kinderwagen auf den Boden, von welchem Fall man jedoch keine einzige nachteilige Folge bemerkte. Im Alter von 10 Monaten begann er den Hals steif und etwas schief zu halten, den Kopf nach der linken Schulter gewendet und das Kinn nach rechts, also in Torticollisstellung. Nach und nach wurden die Arme dünn und das Kind, das zuvor bereits gut sitzen konnte, verlor diese Fähigkeit und brach zusammen, wenn man es ansetzte. Jede Berührung tat ihm weh und am liebsten lag es still im Bett.

Erster Aufenthalt im Emma-Kinderkrankenhaus vom 10. November 1922 bis zum 1. Februar 1923.

Das Kind befindet sich in einem guten Ernährungszustand. Wenn man es aufrichtet, beginnt es zu weinen. Es kann wohl einen Augenblick allein sitzen. Der Kopf wird fixiert in der oben beschriebenen Torticollisstellung, die tiefen Nackenmuskeln und

¹ Die Krankengeschichte verdanke ich dem Chirurgen des Krankenhauses Dr. R. J. HARRENSTEIN.

die Halsmuskeln werden angespannt. Kyphose der ganzen Wirbelsäule, die auch in Seitenlage bestehen bleibt. Keine Druckempfindlichkeit im cervicalen Teil. Die Gehirnnerven sind intakt; wohl hat das Kind auch beim Weinen und Lachen einen starren Gesichtsausdruck. Die *Arme* sind schlaff und atrophisch, symmetrisch rechts und links. In den Schultergelenken wird keine einzige Bewegung beobachtet, doch scheint eine Neigung zu einer Einwärts-Rotation der Arme zu bestehen. Die Muskulatur des Schultergürtels ist atrophisch.

Handhebung und Handbeugung ist vorhanden, ebenso leichte Pro- und Supinationsbewegungen. Streckungs- und Beugungsbewegungen im Ellbogen bestehen. Der 3., 4. und 5. Finger sind beiderseits klauenförmig zusammengezogen (Ulnaris Klauenhand) und federn stets wieder zurück nach Aufhebung des Standes. Der 2. Finger wird gestreckt gehalten, wenig gebogen, der 1. Finger ist normal, auch in seinen Bewegungen. Die Kraft in den Handmuskeln ist minimal. Die Armreflexe fehlen.

Die Muskeln des Oberarms und des Schultergürtels sind bei hohen Stromwerten weder faradisch noch galvanisch reizbar. Die Muskeln des Unterarms zeigen bei niedrigeren Werten bereits Kontraktionen. Vielleicht sind die Zusammenziehungen etwas verlangsamt. Es gibt keine Umkehrung der Formel.

Die Bewegung der *Beine* ist normal. Das Kind liegt mit emporgezogenen Knien. Streckung in den Knien ist unter mäßigem Widerstand möglich. Die Patellarreflexe sind sehr hoch mit Andeutung von Klonus, die Achillessehnenreflexe sind etwas weniger hoch, aber doch lebhaft.

Die Glutaei sind sehr schlaff; der *Musc. latissimus dorsi* und die *Musc. pectorales majores* sind nicht deutlich atrophisch. Insoweit es möglich ist, ein Urteil über die Sensibilität zu bekommen, scheint diese ungestört zu sein. Das Kind hat Schmerzen beim Anfassen und Aufrichten.

Es besteht eine starke Dermographie. Die Reaktionen von PIRQUET und MANTOUX erweisen sich als negativ, ebenso die des Blutes nach WASSERMANN und SACHS-GEORGI.

In den nun folgenden Wochen kommt *mehr* Beweglichkeit in die Arme und in den Kopf, auch in die Schultergelenke. Die Klauenstellung der rechten Hand hat etwas abgenommen. Der Zustand der Reflexe bleibt derselbe. Die Bauchreflexe sind nicht deutlich auszulösen.

Anfang Januar 1923 wird für das Kind ein Gipsbett hergestellt. Die beiden Arme werden nun bewegt, der rechte Arm mehr als der linke. Der *Deltoides* scheint rechts etwas mehr atrophisch zu sein als links. Der Klauenstellung der Hände ist

beiderseits viel vermindert, es werden Streckbewegungen ausgeführt. Die Armreflexe fehlen noch, ebenso die Bauch- und Cremasterreflexe. Die Achillessehnenreflexe, die anfänglich lebhaft waren, verschwinden. Die Sphincteren sind intakt.

Das Kind schwitzt stark.

Da man an die Möglichkeit eines Tumors der hinteren Schädelgrube dachte, wurde keine Lumbalpunktion vorgenommen.

Vom 1. Februar 1923 bis zum 17. Oktober 1924 war das Kind unter poliklinischer Beobachtung.

In dieser Zeit finden nicht viel Veränderungen statt. Das Kind ist ruhig, wenn es im Gipsbett liegt, aber sehr schmerzhaft, wenn man es aufrichtet. Es hält den Kopf stets fixiert. Die Reflexe bleiben, wie oben angegeben; an den Beinen ist dann und wann Klonus. Der linke Arm hat stets eine andere Temperatur als der rechte, ist bald glühend heiss, bald wieder kalt. Der rechte Arm ist noch etwas mehr atrophisch als der linke. Die Finger beider Hände sind leicht gekrümmt. Das Kind liegt mit emporgezogenen Knien, die sich nicht mehr strecken lassen. Nach einiger Zeit zeigt sich, dass das rechte Bein im Hüftgelenk in Abduktionsstellung fixiert ist. Es besteht keine Flexionskontraktur.

Zweiter Aufenthalt im Krankenhaus vom 17. Oktober 1924 bis zum Tode am 2. März 1931.

Status praesens im Oktober 1924: Das Kind ist stark abgemagert, schwitzt stets viel. Es besteht eine totale, rechts convexe Skoliose mit Rippenbuckel. Kein Gibbus. Die Arme und der Schultergürtel sind beiderseits atrophisch, aber die Bewegungen werden normal ausgeführt. Allein die Hebung über den Kopf ist zweifelhaft. Die drei ulnären Finger der linken Hand stehen noch in Klauenstellung. In den oberen Extremitäten ist keine Spur von Kontraktur. Die Armreflexe sind nicht zu erregen. Die Hände haben eine etwas cyanotische Färbung. Der linke Arm ist oft kalt, der rechte weist eine wechselnde Röte auf.

Die Bauchreflexe sind nicht auszulösen.

Die Beine befinden sich in Hüft-, Knie- und Fussgelenken in starker Flexionskontraktur. Beide Füße stehen in Valgusstellung. Der Patellarreflex fehlt rechts, links ist er vorhanden. Die Achillessehnenreflexe fehlen. Die Fusssohlenreflexe sind weder deutlich im Sinne von STRÜMPFELL noch in dem von BABINSKI. Das starke Schwitzen besteht noch und bleibt auch in den nächsten Jahren stets bestehen.

Es würde zu viel Raum einnehmen, wollte man die ganze Krankengeschichte wiedergeben. Darum seien allein die Punkte angegeben, die von wesentlicher Bedeutung sind.

April 1925. Die Haltung des Kindes ist, wie oben beschrieben, nämlich die Beine sehr stark emporgezogen in Hüft-, Knie- und Fussgelenken. Die Füße befinden sich in Hackenfuss-Plattfussstellung. Die Mm. gastrocnemici sind fast ganz verschwunden. Der M. quadriceps beiderseits ist sehr schwach. Der nach rechts convexe Rippenbuckel nimmt zu. Nach einer Röntgenaufnahme besteht eine starke Torsion, namentlich im Lumbo-sacralteil. Die Verkrümmung der Wirbelsäule ist gering.

August 1925. Die Beine liegen sehr stark emporgezogen in Fuss-, Knie- und Hüftgelenken. Passives Strecken und Abduzieren ist auch nicht möglich. Die Arme werden in den Schultergelenken nach allen Richtungen mit wenig Kraft bewegt. Es ist bestimmt eine geringe Besserung an den Armen festzustellen. Das Kind kann mit beiden Armen über den Kopf und hinter die Ohren kommen. Die rechte Hand und die Finger sind beweglicher, die linke weniger beweglich. Die drei ulnären Finger sind noch gebogen, namentlich der mittlere Finger.

Die Torticollisstellung des Kopfes ist verschwunden. Er ist nach allen Richtungen beweglicher.

März 1926. Alle Bewegungen mit den Armen sind möglich, doch sie erfolgen schwach und träge. In den Beinen sind keine Bewegungen, sie liegen maximal gebogen in den drei Gelenken.

Juni 1926. Das Kind schwitzt die letzten Tage etwas weniger. Die Beine sind so stark gegen den Bauch emporgezogen, dass kaum Platz für das Urinal ist, das stets aufgelegt bleibt. (Das Kind konnte nämlich den Harn nie ganz aufhalten. Das Wasser tröpfelte nicht fortwährend ab, sondern das Kind schlug jedesmal in kleinen Mengen das Wasser ab. Gefühl für Defäkation hatte es nicht.) Die Kraft in den Armen nimmt etwas zu.

Märs 1927. Die Besserung der Arme hält an; aktiv und passiv können alle Bewegungen ausgeführt werden. Die Armreflexe und die Bauchreflexe fehlen. Das rechte Bein ist maximal emporgezogen, das linke etwas weniger; das rechte ist in Abduction, das linke in Abductionskontraktur. Am rechten Bein sind keine Bewegungen mehr zu sehen, ausser sehr geringer Verstärkung der Beugung. Das linke Bein weist Verstärkung der Flexion im Knie- und Hüftgelenk auf, nicht im Fuss. Die Kniesehnenreflexe fehlen.

Die Sensibilität scheint intakt.

Immer wieder wird in der Krankengeschichte das starke Schwitzen des Kindes erwähnt und der eigenartige Geruch, den es verbreitet und der einem Gemisch von Geruch von Heringen und eingemachten Gurken gleicht.

In den nächsten Jahren bleibt der Zustand ziemlich der-

selbe, aber im Laufe von 1930 tritt starke Konstipation auf und hat das Kind wiederholt Anfälle von heftigen Bauchschmerzen.

Das Kind stirbt am 2. März 1931, ohne dass in den letzten Stunden vor dem Tod besondere Erscheinungen eingetreten sind.

Während des jahrelangen Aufenthaltes im Krankenhaus hat das Kind als intercurrente Krankheiten durchgemacht: Masern, Windpocken, einige Male Bronchopneumonie und Icterus.

Der Harn war bis November 1927 stets eiweissfrei, enthielt aber während des Icterus im November 1927 einige Tage sowohl Eiweiss als Zucker. Beide verschwanden bald, aber Eiweiss wurde später noch vereinzelt Male gefunden. Was den Intellekt betrifft, so nahm der Knabe die nächste Umgebung gut auf. Er hat jedoch nie Lesen gelernt, obwohl er, wenn auch mit Unterbrechungen, drei Jahre lang Unterricht gehabt hat.

Die Körpertemperatur.

Während der ersten Monate des Krankenhausaufenthalts erwies sich die Temperatur als normal. Dieser Aufenthalt dauerte 2 $\frac{1}{2}$ Monate. Damals schwitzte das Kind auch schon viel.

Während der poliklinischen Behandlung wurde die Temperatur nicht aufgenommen, aber wohl wurde das heftige Schwitzen notiert und die Tatsache, dass der linke Arm stets eine andere Temperatur hatte als der rechte.

Von Oktober 1924 bis zum 1927 ist nie ein fieberloser Tag. Die Abendtemperatur betrug fast stets mehr als 39°. Im Januar 1927 kommen fieberlose Tage vor, auch einzelne im Februar 1927 und im August 1927. Während ca. 10 Tagen Ende Januar 1928 und Anfang Februar 1928 ist die Temperatur etwas niedriger als gewöhnlich und wird als Maximaltemperatur 38°,2 erreicht. Auch im März 1928 ist nur eine geringe Steigerung, aber darauf werden wieder höhere Gipfel erreicht. Im Juni 1928 gibt es eine fieberlose Periode von 6 Tagen, Darauf geht es stets wieder weiter, mit ab und zu einem Tag mit normaler Temperatur dazwischen, aber die Gipfel werden weniger hoch. Monatelang kommt die Abendtemperatur nur eben über 38°, während die Morgentemperatur normal, oder selbst sehr niedrig ist. Im März 1929 kommen einige Tage ohne Fieber vor, dann sind auch in dieser Zeit die Gipfel weniger hoch. Im Juni 1929 wieder einige afebrile Tage, während im Juli 1929 wieder wiederholt 39° erreicht wird. Im September 1929 kommen auch wieder ein paar fieberlose Tage vor.

In den nächsten Jahren kommt dann und wann wohl einmal ein Tag ohne Temperatursteigerung vor, aber im übrigen bleibt bis

Makroskopische Untersuchung von Gehirn und Rückenmark.

Das Gehirn wiegt 1430 g, sieht gut geformt aus. Es besteht keine Meningitis.

Stamm und Cerebellum werden abgeschnitten durch die Pedunculi cerebri. Die Pyramiden sind etwas flach und die Oliven stehen etwas vor. Im übrigen wird hier nichts Anormales beobachtet. Ein auf die Grenze des verlängerten Markes und Halsmarkes gelegter Schnitt zeigt zur Stelle des vierten Ventrikels einen Raum, der dorsal offen ist, während die lateral angrenzenden Teile viel zu stark emporstreben. Beim Durchschneiden des Grosshirns an frontalen Schnitten werden keine Abweichungen beobachtet.

Stamm und Cerebellum mit 4. Ventrikel und Medulla oblongata werden in MÜLLERSchen Flüssigkeit gehärtet und an Serienschnitten von 30 μ untersucht, welche abwechselnd gefärbt werden nach WEIGERT-PAL und VAN GIESON.

Die Dura des Rückenmarks ist nicht verdickt und lässt sich leicht entfernen; man sieht zahlreiche geschlängelte Blutgefäße auf dem Mark verlaufen. Das Rückenmark hat eine ganz eigenartige Form; von der Seite gesehen gleicht es einem Fisch, dessen unterer Teil mit der Cauda equina den Schwanz bildet (Fig. B). Es ist an dem empfangenen Präparat nicht mehr festzustellen, welches die Vorder- und welches die Rückseite ist (Fig. C). Das Cervicalmark ist ohne Zweifel verdickt, denn es



Fig. B.

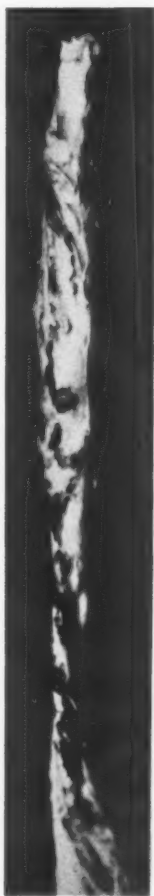


Fig. C.

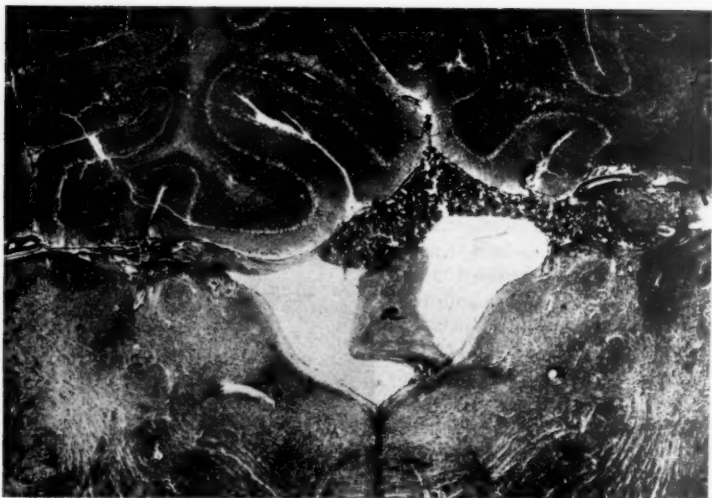


Fig. 1. *a* Gewebstückchen vom Dach des IV. Ventrikels. Färbung nach VON GIESON. Kleine Vergrößerung.



Fig. 1 a. Necrotische Nervenfasern aus *a*. Färbung nach WEIGERT-PAL.

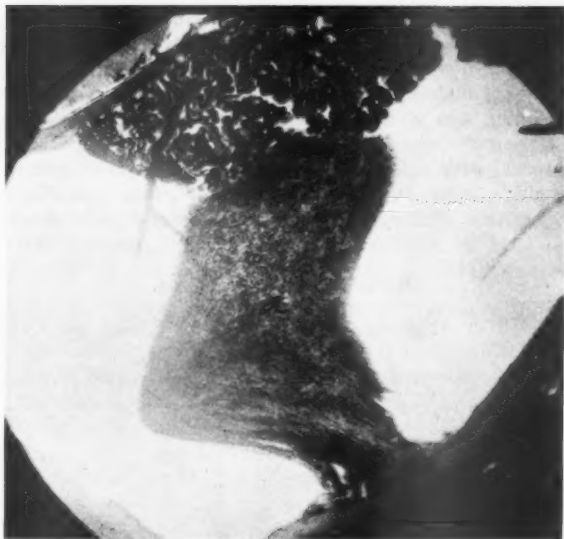


Fig. 2. Dasselbe wie in Fig. 1. Färbung nach VAN GIESON. Grosse Vergrößerung.

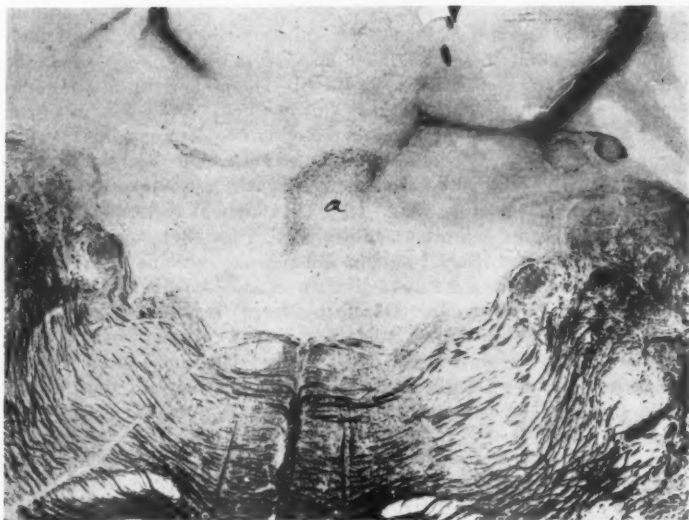


Fig. 3. Hierauf ist ersichtlich, dass sich die nekrotischen Fasern in *a* am dorsalen Rande derselben befinden. Färbung nach WEIGERT-PAL.

übertrifft an Umfang das verlängerte Mark. Eine stark spindelförmige Verdickung weist das ganze Thoracalmark auf. Die grösste Breite des Brustmarks beträgt 8 cm. Beim Durchschneiden des am meisten geschwollenen Teiles sieht man einzelne kleine Höhlen mit einer gallertigen Masse gefüllt.

Unter dem verbreiterten Thoracalteil ist das Rückenmark eingesunken und schlaff. Dieser verdünnte Teil geht über in die Cauda. Beim Durchschneiden zeigt sich, dass der schlaffe Teil eine grosse Höhle enthält, die bis in den Conus hinab reicht.

Mikroskopische Untersuchung.

Zahlreiche Stückchen werden aus der Rinde des Grosshirns und des Cerebellums und aus denjenigen Teilen des Gehirns genommen, die nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis mit der Wärmeregulierung zusammenhängen. Diese Untersuchung geschieht an Paraffinschnitten mit Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Toluidinblau und Kresylviolett. Bei dieser Untersuchung werden keine Abweichungen gefunden, namentlich nicht im Striatum und in der *Regio subthalamica*.

Untersuchung an einer fortlaufenden Serie von Weigert-Pal- und van Giesonpräparaten des letzten Teiles des vierten Ventrikels und des verlängerten Markes.

Frontal beginnend ist das erste, was als anormal auffällt, eine Entzündung auf beiden Seiten des Plexus des 4. Ventrikels und eine Ependymitis auf beiden Seiten in der Ventrikelecke. Die LUSCHKASchen Foramina erwiesen sich als offen. Etwas mehr kaudal sieht man ein kleines Gewebstück, das oben mit dem Plexus sich berührt und sich dem Boden des 4. Ventrikels, etwas mehr nach rechts, anschmiegt. Dieses Gewebe besteht aus gewucherter Glia und aus Stückchen nekrotischer Nervenfasern von einem gröberen Kaliber (Fig. 1—3). In den WEIGERT-PAL-Präparaten sieht man nämlich zahlreiche Kügelchen, Schräubchen, kleine Korkzieher (Fig. 1 a), ein Bild ganz übereinstimmend mit dem, welches SPIELMEYER¹ gibt in Fig. 74 seines Lehrbuchs. Es befindet sich an den Rändern dieses Gewebstückchen kein Ependym. Links unten am Stückchen liegen einige gröbere Fasern, die kein Myelin enthalten. Noch etwas mehr kaudal ist das Stückchen an der Oberseite doch augenscheinlich mit dem Plexus verklebt. Es bekommt nun auch Kontakt mit der Ventrikelwand

¹ W. SPIELMEYER: Histopathologie des Nervensystems. Bnd. 1. 1922. J. Springer, Berlin

links unten. Das Ependym des Ventrikels läuft deutlich weiter. Es sind nun drei Höhlen entstanden, nämlich lateral beiderseits ein Stück des Ventrikels und eine dritte am Unterrand des Stückchens. In der untersten Höhle liegt ein wenig Exsudat. In der Mitte gegen das Stückchen an und in der Höhle ein Gebilde, das einem grossen Gefäss sehr ähnlich sieht. In den dorsalen Ventrikelecken sieht man noch stets Ependymitis und entzündeten Plexus.

Nun wächst der Raum des 4. Ventrikels zu. Beiderseits lateral und zwischen den Unterrand des 4. Ventrikels und die soeben beschriebene untere Höhle kommt Gewebe, wodurch die



Fig. 4. *b* Fasern aus den GOLLSchen Kernen, *d* Höhle. Färbung nach WEIGERT-PAL.

Höhle etwas in dorsaler Richtung verschoben wird. In dem am meisten dorsalen Teile der Höhle befindet sich etwas Exsudat, ebenfalls in der Mitte. Die Höhle ist von einem Gewebstreifen umgeben, der ihrer Konfiguration folgt und der denselben Bau hat wie das Stückchen, das vom des 4. Ventrikels kam. Dorsal wird der umringende Gewebstreifen begrenzt durch bogenförmig verlaufende Fasern. Ferner sieht man beiderseits am oberen Rand der Gewebmasse, die den Ventrikel füllt, horizontal verlaufende, markhaltige Fasern, welche, wie sich später zeigen wird, aus den Kernen der GOLLSchen Stränge herrühren (Fig. 4). Inmitten des auffällenden Gewebes liegt links noch eine abgeschnürte, mit Ependym ausgekleidete kleine Höhle. Das auffällende Gewebe ist als gefässreiches zentrales Grau zu betrachten. Die Höhle

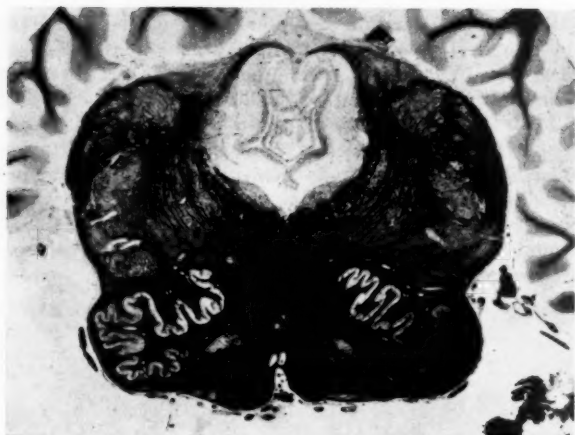


Fig. 5. Vase-Form des Spaltes. Die Ausläufer der GOLLSchen Stränge nähern sich. Färbung nach WEIGERT-PAL.

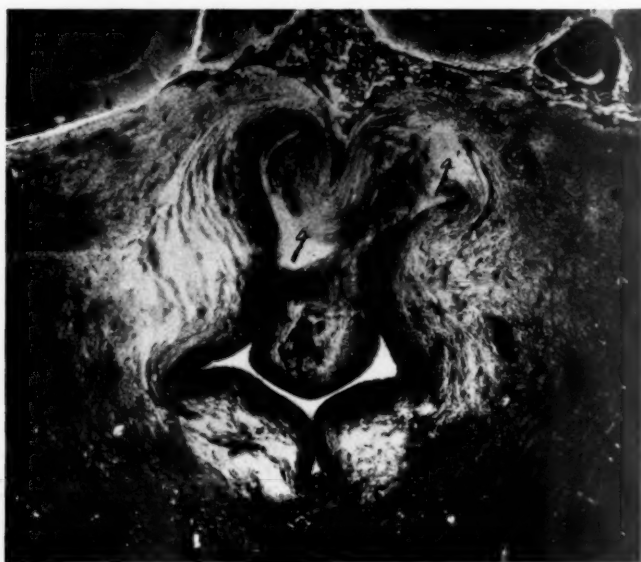


Fig. 6. Dasselbe bei grosser Vergrößerung (*g* und *g'* sind Artefakte). Färbung nach VAN GIESON.

ist nicht mit Ependym ausgekleidet; wohl bekommt man den Eindruck, dass auf der Wand hier und da ein Rest von Endothel zu sehen ist. Dagegen ist in geringer Entfernung, ventral von der Höhle, stets ein mit Ependym ausgekleideter, bogenförmiger (mit der Convexität ventral) Spalt wahrzunehmen, als Rest des 4. Ventrikels. In dieser Höhe der Medulla oblongata machen die BURDACHSchen Kerne einen normalen Eindruck, die GOLLSchen laufen spitz aus.



Fig. 7. Etwas mehr kaudal als die vorige Figur. Färbung nach VAN GIESON.

Die Höhle, die im Zentrum der als zentrales Grau zu betrachtenden Gewebemasse liegt, läuft dorsal aus in zwei Spitzen. Stets bleibt die Figur umschlungen von einem kleinen Streifen von derselben Struktur, wie das ursprüngliche Gewebestückchen, das von dem Dach des 4. Ventrikels kam. Dies bleibt stets so, auch dann, wenn die Höhle spaltförmig geworden ist.

In der Höhle steckt nun wieder ein Gewebestück von derselben Struktur, das sie fast ganz füllt. Der 4. Ventrikel ist in den Zentralkanal übergegangen, der in der Form von zwei kleinen mit Ependym ausgekleideten Höhlen vorhanden ist. Um den dorsalen Teil der Höhle laufen noch bogenförmig myelinisierte

Fasern, um die ganze Höhle die Guirlande mit dem Gewebe mit den Strichelchen, Fasern und Kügelchen. Die Spitzen der GOLLschen Kerne treffen einander in der Mitte.

Die Distanz, über die sich das zweite obturierende Gewebestückchen erstreckt, ist nur sehr gering, denn ein wenig weiter



Fig. 8. Dasselbe bei grosser Vergrösserung.

ist das Lumen wieder frei. In diesem Präparat ist alles dasjenige zu finden, was man normalerweise in der Medulla oblongata antrifft. Die Anomalie betrifft allein die GOLLschen Kerne, die in einem Punkt ausgereckt sind und deren Fasern in der Mittellinie zusammenkommen und sie betrifft den mittleren Teil mit den Höhlen. Deutlich sieht man von den BURDACHschen und

GOLLSchen Kernen den Lemniscus ausgehen, der ein normales Vorkommen hat.

Die Höhle in der Mitte wird zu einem Spalt, der mehr oder weniger die Form einer Vase mit zwei ventralen Ausbuchtungen hat. Der Zentralkanal nimmt sich hier aus wie vier kleine, mit Ependym ausgekleidete Höhlen, mit runden Zellen dazwischen, auch lateral etwas kleinzelliges Gliainfiltrat.

Die Punkte der GOLLSchen Kerne, die horizontal in einander



Fig. 9. Die *fibrae arcuatae internae f* sind hier deutlich. Färbung nach WEIGERT-PAL.

übergangen, beginnen sich nun wie Vogelschnäbel aufzurichten, die einander picken wollen und entfernen sich von einander. Es kommt also dorsal eine Öffnung. Die GOLLSchen Kerne geben Fasern ab, die zu den *Fibrae arcuatae internae* gehören und auch myelinisierte Fasern, die die entstandene Öffnung umspinnen. Die GOLLSchen Kerne richten auf und beugen die Köpfe (Fig. 5. 6. 7. 8. 9).

Die GOLLSchen Stränge gehen dann weiter wie Schnäbel nach unten, ihre Fasern bilden teils die *Fibrae arcuatae internae*, teils grenzen sie dorsal geöffnete Höhle ab. Die Ganglienzellen in den verschiedenen Teilen der BURDACHSchen Kerne sehen

normal aus. Es befinden sich Ganglienzellen in den hervorragenden Punkten der GOLLschen Kerne, aber ebenfalls eine Reihe Ganglienzellen zwischen den Fasern, welche die GOLLschen Stränge abgeben und dem Spalt. Offenbar gehören diese Ganglienzellen zu den GOLLschen Kernen bzw. Strängen,

Der Zentralkanal stellt sich dar in der Form von zwei oder mehr kleinen Höhlen. Die Kerne der verschiedenen Hirnnerven liegen lateral oder etwas ventral von diesen Höhlen. Der Rest



Fig. 10. Schnitt im Niveau der Decussatio pyramidum. Färbung nach WEIGERT-PAL.

des Präparates ist normal auf dieser Höhe. Die Öffnung, deren Form anfänglich ziemlich symmetrisch war, wird nun asymmetrisch und zwar ausgereckt nach rechts.

In den nächsten Schnitten treten keine grossen Veränderungen auf.

Man erreicht nun das kaudale Ende der Oliven und die Lemniscuskreuzung. Es bleibt stets etwas sichtbar von einem Zentralkanal.

In kaudaler Richtung untersuchend, sieht man anfänglich wenig Veränderung. Die BURDACHschen Kerne sind gut ausgebildet, es bleiben Ganglienzellen sichtbar in dem Teil der. GOLL-

schen Kerne bzw. Stränge, die sich nach unten wenden. Die Kerne der GOLLSchen Stränge sind klein und teilen ihre Fasern noch stets in zwei Teile als *Fibrae arcuatae internae* und um die Öffnung herum. Die *Decussatio pyramidum* ist auf dieser Höhe zu erkennen, ebenso ein kleiner Rest der spinalen Trigeminiwurzel. Die Bahnen am Rand des Rückenmarks erweisen sich als degeneriert. Der Anfang des Rückenmarks beginnt sich abzuzeichnen. Ganglienzellen in den Vorderhörnern sind sichtbar (Fig. 10).

Der Bau des oberen Cervicalmarkes ist gut erhalten in der ventralen Hälfte der Schnitte. Gut mit Mark versehen sind die vorderen Wurzeln und etwas mehr kaudal vor allem die hinteren Wurzeln, die zur Seite eintreten. Allmählich verändert der dorsal offene Teil einigermaßen seine Form und Lage. Der Boden der Einsenkung bekommt eine mehr dorsale Lage und läuft etwas schräg auf, von links nach rechts. Die BURDACHSchen Stränge zeichnen sich deutlich ab. Der Zentralkanal besteht aus zwei kleinen Höhlen mit Gliazellen dazwischen. In den Spaltdivertikeln ist hier und da etwas Exsudat und um den Spalt liegt noch stets das eigenartige Gewebe, aus dem das Stückchen besteht, das vom Dach des 4. Ventrikels herkommt. Es gehen von den missgebildeten GOLLSchen Strängen noch stets Fasern ventral und Fasern um die Öffnung herum. Auch liegen noch stets Ganglienzellen zwischen letztgenannten Fasern und dem Spalt. Nun beginnen die zwei Teile, aus denen der dorsale Teil des Rückenmarks besteht, sich einander zuzuneigen und von dem Spalt schnürt sich eine kleine Höhle ab. Die dorsale Einsenkung wird klein durch das sich Nähen der GOLLSchen Formationen. Die Fasern, welche letztere noch immer abgeben, vereinigen sich in der Mitte. Schliesslich ist das Rückenmark wieder geschlossen. Die abgeschnürte kleine Höhle ist etwas grösser geworden, der Spalt ist an beiden Seiten noch zu sehen und ebenso der gespaltene geteilte Zentralkanal. Kräftige Entwicklung der hinteren Wurzeln. Die BURDACHSchen Stränge sind gut entwickelt. In dem, was vermutlich die Hinterhörner sind, ist nicht viel von Ganglienzellen zu sehen. Dagegen sind die Vorderhörner gut mit Zellen versehen.

Auch in diesen Präparaten ist rund um die abgeschnürte Höhle noch stets derselbe Gewebetyp der gewucherten Glia und der degenerierten Nervenfasern zu erkennen.

Schliesslich verschwinden die Reste des Spaltes; zwei kleine Lumina stellen den Zentralkanal dar. Der ventrale Teil des Rückenmarks lässt verschiedene Teile gut erkennen. Degenera-



Fig. 11. Färbung nach WEIGERT-PAL.



Fig. 12. Die dorsale Öffnung verkleinert sich. Färbung nach WEIGERT-PAL.



Fig. 13. Das Rückenmark ist wieder geschlossen. Färbung nach WEIGERT-PAL.

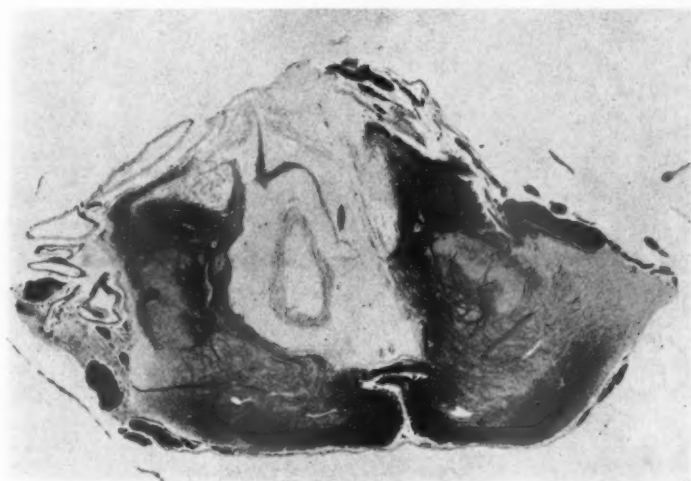


Fig. 14. Missbildung der Burdachschen Stränge. Färbung nach WEIGERT-PAL.

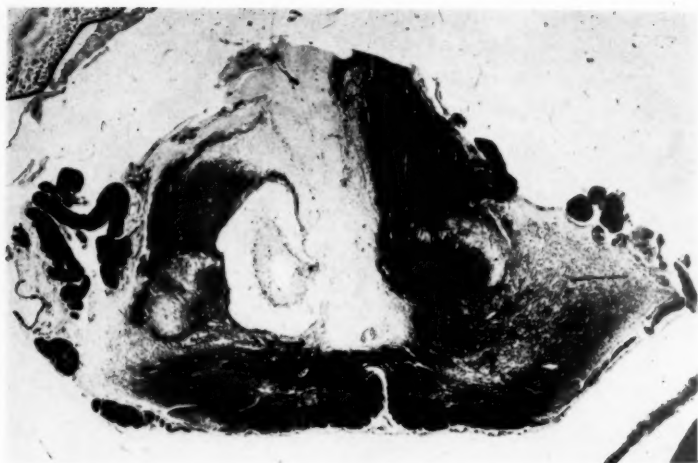


Fig. 15. Schnitt etwas mehr kaudal als Fig. 14. Färbung nach WEIGERT-PAL.



Fig. 16. Abgeschnürte Höhle mit umringenden Gliastreifen. Färbung nach VAN GIESON.

tion der Pyramidenvorderstrangbahnen, der GOWERSschen und der spinocerebellaren Bahnen.

Schwieriger wird die Orientierung im dorsalen Teil. Ein Studium der Präparate auf dieser Höhe zeigt, dass die BURDACHschen Stränge nun, wie mehr frontal es die GOLLSchen getan

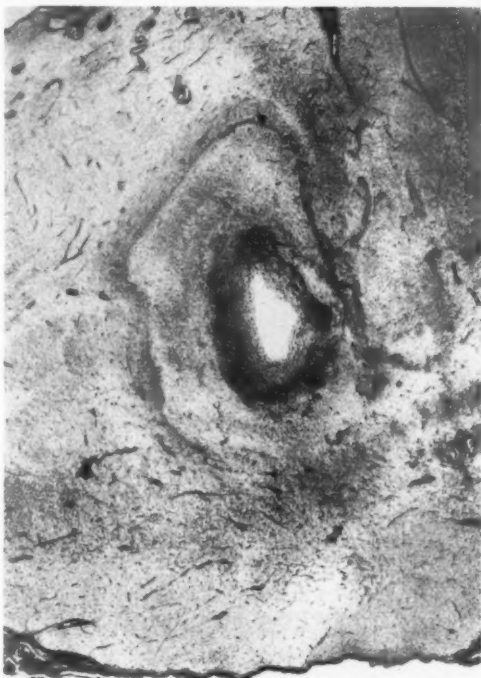


Fig. 17 a. Dasselbe als Fig. 16 bei grosser Vergrösserung.

haben, in einen gebogenen Schnäbel auslaufen, von welchem Schnäbel der rechte mehr dorsal reicht als der linke. Die daran anschliessenden Teile, worin nur noch spärliche, markhaltige Fasern laufen, sind dann das Gebiet der medialen Hinterstränge geworden (Fig. 11 bis Fig. 17 a).

Es ist schwer, mit Sicherheit zu sagen, wo im Cervicalmark sich der Beginn des Tumors befindet; eine Ortsbestimmung im Präparat, sowie es empfangen wurde, war nicht möglich. Eben-

sowenig war festzustellen, wo das Cervicalmark endete und das Thorakalmark anfang. Um einigermaßen ein Bild von den Verhältnissen zu bekommen, wurde derjenige Teil des Rückenmarks, der proximal dem soeben beschriebenen Teil anliegt, und kaudal reicht bis etwas oberhalb des dicksten Teils des Tumors, in vier gleiche Stückchen geteilt und diese einzeln in Paraffin eingebettet, gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin und Toluidinblau und teilweise auch nach WEIGERT-PAL nach vorherigem Chromieren.

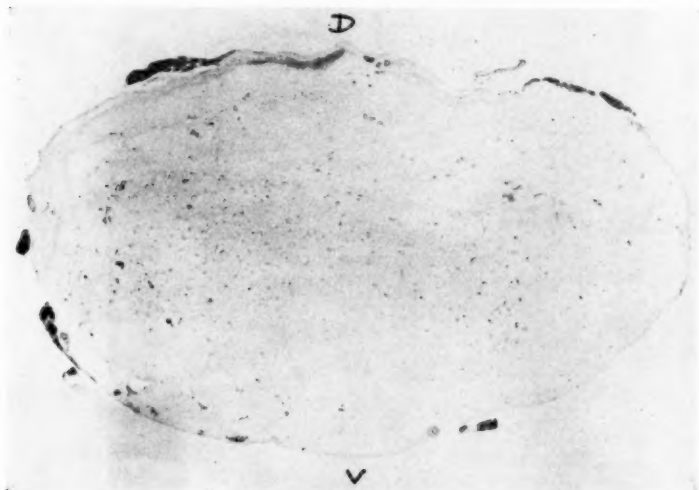


Fig. 17. Schnitt durch den grössten Umfang des Tumors. Die dorsalen und ventralen Rückenmarkswurzeln sind zu unterscheiden. Färbung nach WEIGERT-PAL.

Hierbei trat zu Tage, dass die beiden proximalen Stückchen noch kein Tumorgewebe enthalten. In ersterem geht die beschriebene Missbildung von den BURDACHSchen und GOLLSchen Strängen noch weiter, die Vorderhörner mit ihren Ganglienzellen und der Fissura anterior zeichnen sich deutlich ab; der Zentralkanal ist vorhanden in der Form von ein paar kleinen Höhlen. Ferner gibt es eine grosse zentrale Höhle und an der Rückseite eine Höhle, gefüllt mit einer gallertigen Masse. Im nächsten Stückchen sind ebenfalls noch Reste von Pyramidenvorderstrangbahnen und GOWERSsche Bahnen sichtbar, die Form der Vorderhörner noch zu erkennen und ebenso ihre Ganglienzellen. Ein Zentral-

kanal ist hier nicht mehr zu finden. Die zentrale Höhle und die kleinere an der Rückseite sind vorhanden. Im dritten Stückchen erscheint das Tumorgewebe und man sieht sogleich eine grosse Masse anormaler Ganglienzellen. Ausser den genannten Höhlen kommen hier noch verschiedene Spalten und kleine Höhlen vor. Auch hier ist die Zeichnung der Vorderhörner mit ihren Ganglienzellen noch zu erkennen. Die Hinterstränge erscheinen nunmehr als ein dünner kleiner Rand. Etwas weiter kaudal ist

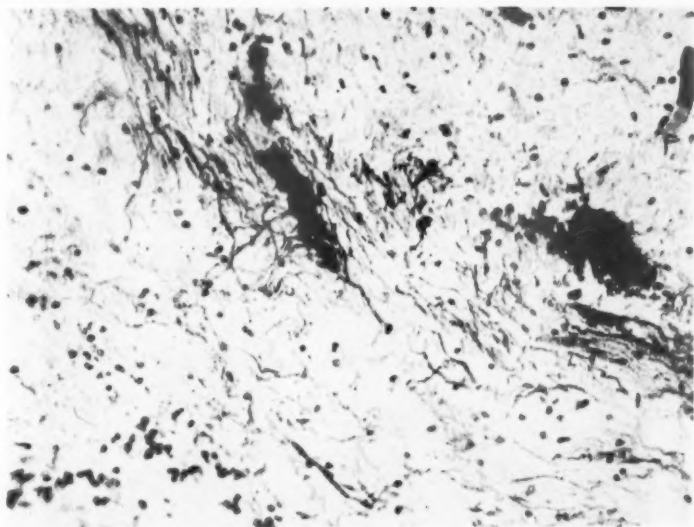


Fig. 18. Schnitt aus der Mitte des Tumors. Spärliche markhaltige Fasern. Färbung nach WEIGERT-PAL.

eine Hörnerzeichnung nicht mehr zu finden und es gelingt nicht mehr bestimmte Gruppen normaler Ganglienzellen von den pathologischen zu trennen. Die vorderen und hinteren Wurzeln sind in allen Stückchen gut erhalten.

Histologische Untersuchung des Tumor medullae.

Hierbei wurden die folgenden Methoden angewandt: Hämatoxylin-Eosin, Toluidinblau und Kresylviolett. BIELSCHOWSKY, BIELSCHOWSKY-GROS und CAJAL's Silberreduktionsmethode für Neurofibrillen, PENFIELD (Oligodendroglia und Mikroglia), DEL

RIO HORTEGA (Mikroglia), GOLGI's Goldsublimatmethode für faserige Glia, ALZHEIMER A. für amöboide Glia und HOLZER für fibröse Glia. Nach Chromieren von Paraffinschnitten wurden dünne Schnitte mit VAN GIESON und WEIGERT-PAL gefärbt. Ferner für fibröse Glia MALLORY, und PERDRAU für kollagene Fasern, DOMENICI für Blutzellen und SUDAN III für Fett. Auch wurde noch aus dem dicken Teil des Tumors ein Stückchen in

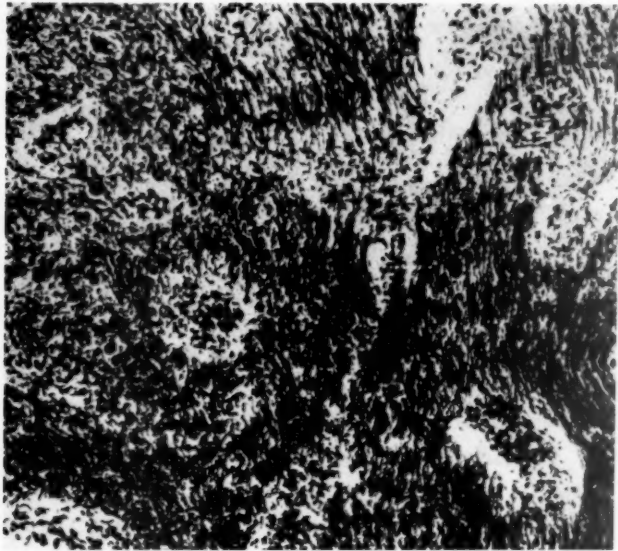


Fig. 19. Bündel markloser Nervenfasern. Präparat nach CAJAL.

Celloidin eingebettet und in Serienschnitten verarbeitet, abwechselnd gefärbt nach WEIGERT-PAL und VAN GIESON.

Betrachten wir das Bild des Tumors in seinem grössten Umfang und etwas darüber, so ergibt sich, dass es noch wohl möglich ist, an WEIGERT-PAL Präparaten (Fig. 17) zu erkennen, was die Vorder- und was die Rückseite des Rückenmarks ist, weil noch etwas von den Pyramidenvorderstrangbahnen übrigblieb, während auch lateral und dorsal markhaltige Fasern zu sehen sind, die man jedoch grossenteils nicht auf Querdurchschnitt beobachtet, sondern die meist der Länge nach angetroffen werden und in degeneriertem Zustand sich befinden. Dies sind also Reste von

präexistenten Tractus. In den VAN GIESON Präparaten ist die Randzeichnung noch deutlicher zu beobachten. Alles, was drinnen liegt, ist Tumor. In der Mitte des Tumors sind in WEIGERT-PAL Präparaten da und dort markhaltige Fasern zu sehen, während sich feine Faserbündel guirlandenförmig um die kleinen Höhlen oder Cysten schlängeln, die in der Geschwulst vorhanden sind. Marklose Fasern dagegen enthält der Tumor in grosser Anzahl, wie Fig. 18 (WEIGERT-PAL Präparat) verglichen mit

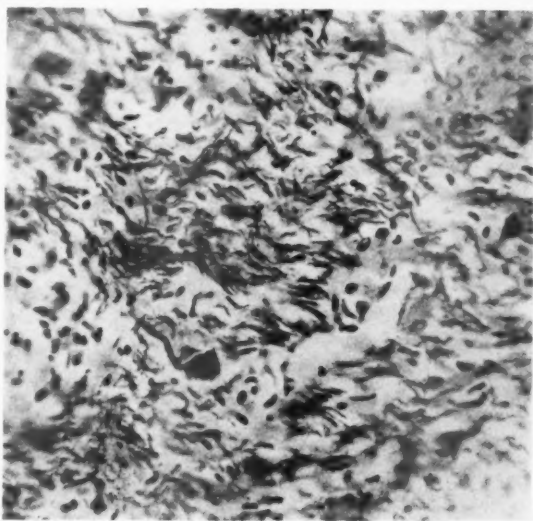


Fig. 20. Cajalpräparat aus einer Partie, wo das Fasernetz weniger dicht ist. Mehrere Ganglienzellen sind sichtbar.

Fig. 19 und 20 (CAJAL Präparate) lehrt. Auf diese marklosen Fasern kommen wir gleich zurück. Auffallend ist die gute Erhaltung sowohl der vorderen als der hinteren Wurzeln, auch der intramedullaren Radices.

Bei einer ersten Orientierung an den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten wird man getroffen durch die grosse Menge Gefässe, die sich in der Geschwulst befinden. Von vielen dieser Gefässe ist die Wand hyalin degeneriert. Was ferner sofort ins Auge fällt, sind die Höhlen oder Cysten und Spalten, die bereits bei makroskopischer Besichtigung deutlich waren und die ganz oder teilweise gefüllt sind mit einer gallertigen Masse. Fig. 21

stellt solch eine spaltförmige Höhle dar. Die Höhlen sind umgrenzt durch verdickte Glia und bei Markscheidefärbung sieht man auch hier wieder degenerierte Nervenfasern in der Form von kleinen Spiralen, kleinen Korkziehern, Kügelchen. Von einem Zentralkanal ist nichts mehr zu finden.

In der Geschwulst liegen eine grosse Anzahl Ganglienzellen, an der einen Stelle etwas dicker gesät als an der andern in einem faserigen Stroma. *Bindegewebe* gibt es eigentlich allein in den Gefässen und um dieselben (Präparat nach MALLORY und PERDRAU).

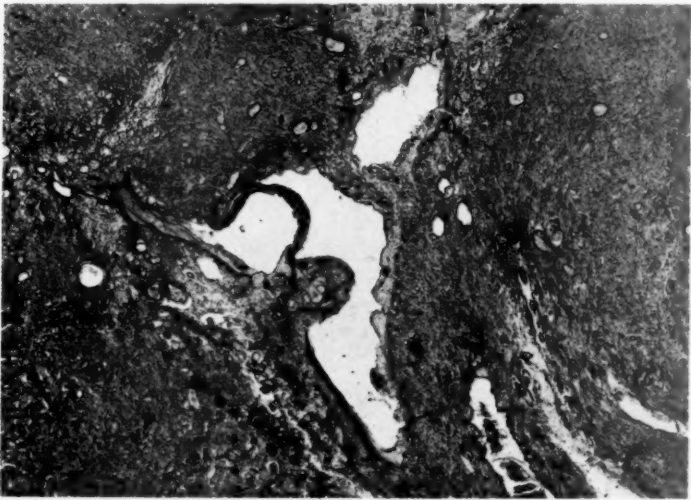


Fig. 21. Spalt- respective Cystenbildung im Tumor. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Paraffinschnitt.

Eine nähere Betrachtung der *Ganglienzellen* an Nisslpräparaten lehrt, dass neben einer Anzahl gut gebildeter Zellen mit schönem Tigroid und Fortsätzen es viel mehr gibt, die anormale Formen zeigen (Fig. 22 und 23). Viele gleichen, wie solches auch von PICK und BIELSCHOWSKY angegeben wird, den Zellen der Inter-spinalganglia. Hier und da sieht man kleine Kügelchen, die sich sehr intensiv färben mit Toluidinblau und Kresylviolett und worin keine Zeichnung mehr zu erkennen ist. Diese sogenannten »Corpora amylacea« fand auch COURVILLE. Viele Zellen sind apolar, andere bipolar, wie dies in BIELSCHOWSKY Präparaten noch deutlicher zu Tage tritt. In einigen Exemplaren hat sich alles Chro-

matin des Kerns in dem Nucleolus gesammelt. Viele haben einen exzentrischen Kern und weisen nur an der Peripherie Klumpen tigroider Substanz auf. Andere haben weder Kern noch Ausläufer, wieder andere weisen Vacuolen auf, während auch Exemplare mit zwei Kernen zu finden sind. Nur in einer einzigen Zelle sah ich Neuronophagie und ebenso waren nur in ganz vereinzelter Ganglienzellen mit Sudan III (Gefrierschnitte) vereinzelte kleine Fetttropfen nachweisbar.

Während ein grosser Teil der Ganglienzellen sofort als solche

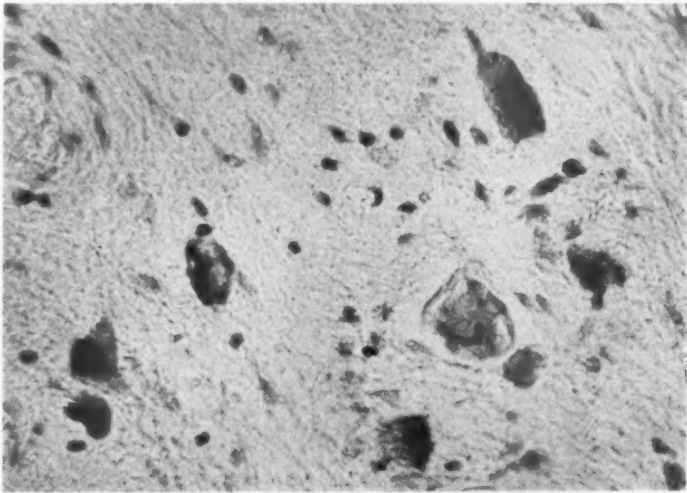


Fig. 22. Ganglienzellen im Tumor. Färbung nach Nissl.

imponieren trotz aller pathologischen Veränderungen, fällt nicht so schnell ins Auge eine kleinere Zellsorte, die doch auch zweifelsohne zu den Ganglienzellen gerechnet werden muss und namentlich deutlich in der Erscheinung tritt in Präparaten hergestellt nach einer der Silberreduktionsmethoden (BIELSCHOWSKY, GROS, CAJAL). Beim Studium letzterer Schnitte sieht man in einigen gut gebildeten Ganglienzellen deutlich die Intracellularfibrillen und auch in einem Teil der Fortsätze sind diese zu erkennen. Von einem Teil der Ganglienzellen gehen plumpe, dicke Achsenzylinderfortsätze aus (Fig. 20). Gelingt es diese zu verfolgen, so sieht man manchmal, dass sie sich über einige Gesichtsfelder erstrecken. Die Anzahl Fasern, die sich im Tumor befinden, ist

sehr gross. Zum weitaus grössten Teil müssen sie als marklose angesehen werden. (Aus WEIGERT-PAL Präparaten erhellte das Vorhandensein von viel spärlicheren markhaltigen.) Sie umspinnen oft die Ganglienzellen und an Bildern wie COURVILLE¹ sie gibt in Fig. 17, Seite 477, sind auch meine Präparate reich. Eigenartig ist jedoch, dass man dennoch so wenige Verzweigungen der Achsencylinder sieht. Auch das langdauernde Paralelgehen von Verzweigungen mit dem Achsenzyylinderfortsatz, der sie abgibt, konnte ich im Gegensatz zu PICK und BIELSCHOWSKY² nicht beobachten. Dennoch ist der Faserreichtum auf keine an-

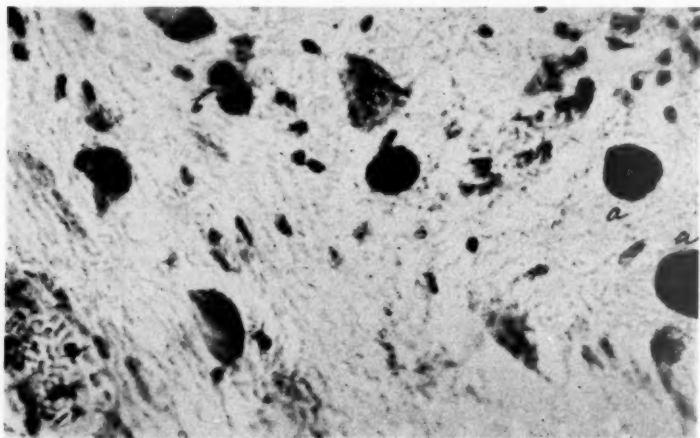


Fig. 23. Ganglienzellen im Tumor. a Corpora amylacea. b Zweikernige Zelle.

dere Weise zu erklären. Man muss dann annehmen, dass sie sich abbiegen aus der Fläche, welche das Gesichtsfeld bildet. Wohl konnte ich in den Silberpräparaten feststellen, dass viel weniger Ganglienzellen apolar sind als die Färbung nach NISSL vermuten lässt.

¹ CYRIL B. COURVILLE: Ganglioglioma. Tumor of the central nervous system, review of the literature and report of two cases. Vol. 24. No 3. Sept. 1930.

² LUDWIG PICK u. MAX BIELSCHOWSKY: Über das System der Neurone und Beobachtungen an einem Ganglioneurom des Gehirns (nebst Untersuchungen über die Genese der Nervenfasern in »Neurinomen«). Zeitschrift f. d. ges. N. u. Ps. Bnd. 6. 1911.

Es ist trotz der Anwendung verschiedener Methoden sehr schwer festzustellen, welche Rolle die *Glia* spielt in der Formation des Tumors. Das liegt einerseits daran, dass diese Methoden dennoch nicht streng spezifisch sind und dass unreife pathologische *Glia* sich augenscheinlich anders verhalten kann als normale *Glia*. Erwähnt COURVILLE doch von seinem ersten eigenen Fall, dass in einem MALLOY-Präparat für die Färbung von kollagenen Fasern, die *Glia* feine blaue Fasern aufwies. Überall findet man angegeben, dass die *Glia* sich normalerweise bei dieser Methode rot färben muss. Andererseits liegt die Schwierigkeit darin, dass in dem Tumor in meinem Fall zweifellos *Glia* vorhanden ist, die aufgefasst werden konnte als Reste der prä-existenten *Glia* aus dem Rückenmark, mehr oder weniger pathologisch geworden unter dem Einfluss des Tumors.

In nach PENFIELD gefärbten Präparaten ist sehr deutlich zu beobachten, was noch von den Randsträngen steht. Man kann also dieses Gebiet beim Studium leicht umgehen.

Bleibt man nun innerhalb des Geschwulstgewebes, so lassen sich viele Zellen erkennen als Oligodendro und Mikro-(bzw. Meso-)glia. Die feinen Ausläufer der Oligodendroglia erscheinen da und dort wohl etwas geschwollen und weisen Varicositäten auf; dies wäre dann als sekundär zu betrachten. Zugleich sieht man jedoch wiederholt Formen, die ganz übereinstimmen mit dem, was COURVILLE für seine Fälle bipolare Spongioblasten nennt, also unreife Formen.



Fig. 24. Schlaffer, kaudaler Rückenmarksteil mit Hölebildung.

Beim Studium einer grossen Anzahl Präparate sah ich nur dreimal mit Sicherheit ein Astrocyt im Tumor. Diese Zellart ist also bestimmt sehr spärlich vorhanden. Verfettung von Gliazellen (Sudan III) gab es nicht, ebenso wenig Syncytia. In diesen drei Punkten weicht der Befund ab von dem, was PICK und BIELSCHOWSKY fanden.

In Nisslpräparaten ist es ebenfalls deutlich, dass ein Teil der Gliazellen zu der Mikroglia mit den verschiedenen Kernformen gehört. Sehr viele haben die Form von Bindegewebskernen und man sieht dann deutlich an beiden Enden einen Ausläufer. Ferner sieht man Zellen mit dem typischen Gliakern und einem Protoplasmasaum. Diese sind wohl als Oligodendroglia aufzufassen und ferner zahlreiche sehr dunkelgefärbte, fast wie nackte Kerne aussehende Elemente, die man fast nicht wiederfindet in normalen Rückenmarkspräparaten. Möglicherweise sind dies Jugendformen.

Um einen Teil der Blutgefässe befindet sich kleinzelliges Infiltrat. Das Vorhandensein dieser Infiltrate in Gangliogliomen oder Ganglioneuronen wurde wiederholt erwähnt. Nach einigen Autoren sind es undifferenzierte Elemente; andere glauben, dass sie aus der Blutbahn angelockt werden durch chemotactische Stoffe, die die Geschwulst ausscheidet. Ich fand, dass diese Zellen fast alle eine Gliastruktur ihres Kerns hatten, aber es befinden sich zweifellos auch polynucleäre Leukozyten darunter, wie aus nach DOMENICI gefärbten Präparaten deutlich hervorgeht.

Während, wie oben erwähnt wurde, ein grosser Teil der Fasern, die im Tumor vorkommen, marklose Nervenfasern sind, ist es fraglich, ob sich hierzwischen auch Gliafasern befinden. PICK und BIELSCHOWSKY beschreiben in dem von ihnen untersuchten Tumor, der sich im rechten Hinterstrang des Cervicalmarks befand, sich bis zur Brücke erstreckte und wovon sie den cervicalen Teil untersuchten, dichtere Teile, worin grosse parallel verlaufende Gliabündel vorkamen, die auf allerlei Weise durcheinander geflochten waren und lockere Teile, worin jede systematische Ordnung fehlte. Die Fasern waren in letzteren Partien viel spärlicher, aber es waren mehr Kerne vorhanden. Diese Abwechslung von Stellen mit vielen Fasern, die mehr oder weniger parallel geordnet sind und lockeren Teilen, ist auch in meinen Präparaten nachweisbar. Wenn man ein Präparat nach HOLZER studiert, worin bekanntlich auch die Achsenzylinderfortsätze gefärbt werden, so sieht man in den lockeren Teilen nur spärliche violette Fasern von einem grösseren Kaliber, in den oben angedeuteten dichtern Teilen jedoch einen grossen Reichtum an dergleichen Fasern, oft in parallelem Lauf. Gliazellen, an

ihren Formen erkennbar, liegen dicht neben jenen Fasern, aber man sieht die Fasern nicht ausgehen von den Gliazellen. Wohl sieht man aus letzteren hier und da ein feines Fäserchen kommen.

Ebensowenig haben GOLGI's Goldsublimatmethode und die andere angewandte Technik mir die Überzeugung geben können, dass gröbere Gliafasern in einigermaßen grosser Anzahl vorhanden sind. Das Fehlen von Astrozyten spricht auch dagegen.

Der Name *Ganglioneuroma amyelinicum*, den PICK und BIELSCHOWSKY dem von ihnen studierten Tumor gegeben haben, würde also mit umso grösserem Recht für meinen Fall gelten, es sei denn dass man annehmen will, dass die unreifen Formen, die neben den sekundären Veränderungen der Oligodendroglia gefunden wurden, dennoch beweisen, dass die Glia wohl einen integrierenden Anteil an der Bildung der Geschwulst gehabt hat. Nimmt man an, dass die Glia nur eine untergeordnete Rolle gespielt hat, so ist die Frage der Multipotenz der Geschwulstzellen hinfällig.

Untersuchung des schlaffen Kaudalen Teiles mit Höhlenbildung.

Hier ist kein Tumorgewebe mehr vorhanden und wir finden die zentrale Höhle wieder zurück (Fig. 24). In WEIGERT-PAL Präparaten ist der Bau des Rückenmarks noch zu erkennen, die Fissura anterior und eine gut ausgebildete vordere Kommissur, auch eine hintere Kommissur als ein sehr kleiner Spalt. Das Rückenmark erweist sich in seitlicher Richtung als zusammengedrückt, doch es ist möglich, dass dies ein Artefakt ist, das beim Bewahren in diesem schlaffen Teil entstanden ist. Die Wurzeln sind wie immer wieder gut entwickelt; dagegen weist dasjenige, was von den Strängen noch dasteht, wohl Entartung auf. Es ist eine grosse zentrale Höhle da mit spaltförmigen Ausläufern, welche Höhle sich erstreckt in der Richtung Fissura anterior-posterior. Zwischen dieser Höhle und den in den WEIGERT-PAL Präparaten zu erkennenden Strangresten, liegen noch feine degenerierte Nervenfasern. Die Höhle ist wieder umringt von dem bereits wiederholt erwähnten verdickten Gliastreifen mit Überbleibseln von dicken degenerierten Fasern in der Form von Korkziehern, Schraubchen, Kügelchen.

Die Höhle hat ebensowenig wie im Gebiet des vierten Ventrikels und des verlängerten Marks eine endotheliale oder epitheliale Wandbekleidung. In dem Feld bei dem verdickten Gliastreifen kommen zahlreiche kleine Blutgefässe vor, die perivaskuläre Infiltrate aufweisen, ebenso wie bereits im Tumor erwähnt. Im Gliastreifen kommen die gewöhnlichen Formen der Oligo-

dendro- und Micro-(Meso)glia vor, aber auch anormal aussehende Gliazellen, mit grossen bleichen Kernen, einzelne mit zwei Kernen und verschiedene mit amitotischen Kernteilungsfiguren. Ausserhalb des Gliastreifens ist die Glia viel weniger dick gesät und weist sie viel weniger anormale Formen auf.

Es ist ein kleiner Zentralkanal zu erkennen, umgeben von Glia und darin sieht man viele pyknotische Kernformen.

Zwischen der zentralen Höhle und dem umringenden Gliastreifen einerseits und den Strangresten anderseits liegen eine Anzahl Ganglienzellen zerstreut, die zu den Vorder- und Hinterhörnern gehören. Diese Ganglienzellen sind im allgemeinen etwas spitzig; aber ihnen fehlt ganz das so stark pathologische Aussehen der Ganglienzellen der Geschwulst.

Untersuchung des Conusstückchens.

Hier ist die Fissura anterior zu erkennen, die posterior nicht. Ebenso wenig ist hier ein Zentralkanal zu sehen. Die Wurzeln sind wieder gut erhalten. Um die zentrale Höhle befindet sich der oben beschriebene Gliastreifen. In dem Streifen wieder die veränderten Gliazellen; vor allem die grossen bleichen Kerne fallen auf. Ausserhalb des Streifens sind auch wohl Kernteilungsfiguren zu finden.

In dem, was übereinkommt mit den Vorderhörnern, befinden sich Ganglienzellen, die meist von etwas spitzigem Bau sind; einzelne weisen jedoch schönes Tigroid auf.

Die hier beschriebenen Gliaveränderungen sind wohl als eine Reaktion, also als einen sekundären Prozess zu betrachten.

Klinische Epikrise.

Als das Kind 10 Monate alt war, fiel es vornüber auf den Boden. Wiewohl es die erste Zeit nach diesem Unfall normal war, ist es verständlich, dass man die später kommenden Erscheinungen anfänglich diesem Fall zuschrieb. Der weitere Verlauf und die Obduktion haben gelehrt, dass Trauma keine ätiologische Bedeutung im Leiden gehabt hat, wenn man nicht nach einem Zusammenhang zwischen Tumor und Trauma suchen möchte. Die Diagnose »Medullarprozess« stand während des Lebens fest, wenn wir uns auch betreffs der Art desselben kein Urteil bilden konnten.

Auffallend war die Besserung im Stand und in der Beweglichkeit des Kopfes und die Besserung der Lähmungserscheinungen an Armen und Händen. Diese Besserung war dauernd.

MAAS¹ hat den Fall eines 19jährigen Jungen beschrieben, bei dem gefunden wurde eine ausgedehnte Tumorbildung an den Gehirn- und Rückenmarkshäuten, an den peripherischen Nerven und Nervenwurzeln und im Innern des Rückenmarks. Im Cervicalmark war es ein grosser zentraler Tumor, der nur von einem schmalen Rand von Nervengewebe umgeben wurde. Überdies bestand im Halsmark eine ausgedehnte Syringomyelie. Die Lähmungserscheinungen der Beine, die dieser Patient hatte, waren dann und wann verschwunden und auch die übrigen Erscheinungen waren ab und zu weniger stark. MAAS hebt dann hervor, dass Hautneurinomen bald fühlbar, bald unfühlbar sind und möchte in dieser Tatsache schon eine histogenetische Verwandtschaft des Intramedullartumors mit Neuromen sehen. Nach seiner Auffassung ist die RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit gliogenen Ursprungs. Bei unserm kleinen Patienten hielt jedoch die Besserung an, sodass hier eine befriedigende Erklärung unterbleiben muss, wenn man nicht von »Gewöhnung« sprechen will.

Eine sehr eindrucksvolle Erscheinung war das Fieber, das mit Ausnahme von dann und wann einem einzigen fieberlosen Tag, während einer Periode von mindestens 6 $\frac{1}{2}$ Jahren bestanden hat.

Während des ersten Aufenthaltes im Krankenhaus wurde die Temperatur morgens und abends rectal aufgenommen. Dieser Aufenthalt dauerte vom 10. November 1922 bis zum 1. Februar 1923. In dieser Zeit war die Temperatur normal. Nur wurde im Januar 1923 einige Male eine Morgentemperatur von unter 36° festgestellt. Auch damals schwitzte das Kind schon stark.

Als bei der zweiten Aufnahme ins Krankenhaus zu Tage trat, dass Fieber bestand, wurde die Temperatur viermal täg-

OTTO MAAS: Beitrag zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit. Monatschrift f. Psych. u. Neurol. Band 28. 1910.

lich aufgenommen und dies wurde jahrelang fortgesetzt. In den letzten Jahren ging man wieder über zur zweimaligen Aufnahme täglich. Experimente sind mit dem Knaben nicht gemacht worden, aber es sind doch aus der langen Temperaturkurve einzelne wichtige Tatsachen hervorzuheben.

An erster Stelle kann gesagt werden, dass ein Saisons-einfluss nicht zu beobachten ist. Zweitens war die Frage wichtig, ob das Kind mit seiner Temperatur auf infektiös-toxische Prozesse reagieren würde oder nicht. Er machte während des Aufenthaltes im Krankenhause einige Male eine

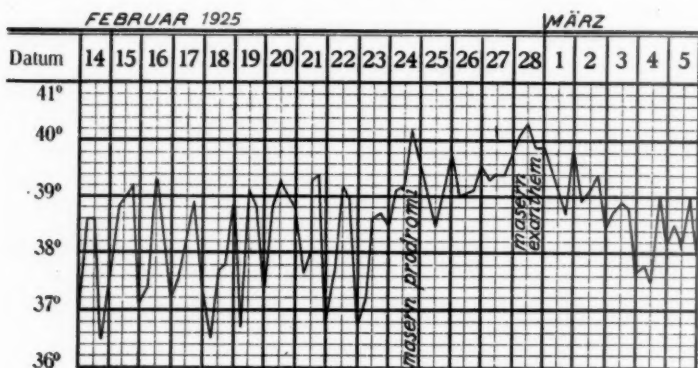


Fig. D.

Bronchopneumonie durch, Masern, Windpocken, Hepatitis infectiosa (Icterus catarrhalis). Etwas Erhöhung erfährt die Temperatur bei diesen interkurrenten Krankheiten zwar, am deutlichsten noch bei den Masern, die das Kind Ende 1925 bekam (siehe die Kurve Fig. D), doch kurze Zeit später kamen auch einzelne Tage von einer hohen Continua vor, ohne dass ein infektiöser Prozess verantwortlich gemacht werden konnte.

Betrachtet man die Temperaturkurven, so erhellt, dass von einer eigentlichen »Anarchie der Temperatur« keine Rede war. Fast stets war die Abendtemperatur höher als der Morgenwärmegrad und Morgentemperaturen unter 36° (aber höher als 35°) wurden nur einmal im September 1928, einmal im

Oktober 1928, einmal im Dezember 1930 und zweimal im Februar 1931 beobachtet.

Auch in den Tagen vor dem Tod war die Maximaltemperatur nicht höher und die Minimaltemperatur nicht niedriger als zuvor wiederholt beobachtet worden war. Auf Grund obiger Ausführungen darf gesagt werden, dass die chemische Wärmeregulierung nicht völlig aufgehoben war.

Anfänglich ist man geneigt, das fortwährende Schwitzen des Kindes zu betrachten als eine Äusserung von physischer Wärmeregulierung, aber vergessen dürfen wir nicht, dass das Kind beim ersten Aufenthalt im Krankenhaus bei normaler Körpertemperatur, in der Wintersaison, auch schon so stark schwitzte, und dass es später eigentlich immer schwitzte ohne deutlichen Zusammenhang mit Fallen und Steigen der Temperatur. Die Regio hypothalamica wird gegenwärtig wohl allgemein angesehen als das Hauptzentrum für die chemische Wärmeregulierung, von wo aus sowohl sympathische als parasympathische Fasern nach den vegetativen Kernen in der Medulla oblongata gehen und von dort nach dem Rückenmark. Die schematischen Zeichnungen, die man im Artikel von TOENNIESSEN¹ finden kann, sind sehr instruktiv. Dem Zentrum in der Regio hypothalamica sind höhere Zentra superponiert. Wie bei der anatomisch-histologischen Untersuchung erwähnt worden ist, wurden von mir keine Abweichungen in denjenigen Teilen des Grosshirns gefunden, welche nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis mit der Wärmeregulierung zusammenhängen. Demgegenüber kamen im kaudalen Teil des 4. Ventrikels die ersten Abweichungen zum Vorschein, die sich dann unterbrochen fortsetzten bis in den Conus terminalis, und wobei wir dann unterscheiden müssen die Missbildung der GOLLSchen und der BURDACHSchen Stränge, die zentrale Höhlenbildung und den Tumor. Nun kommt es mir vor, dass das Fieber nicht erklärt wird durch die Missbildung, dass diese also die wärmeregulierenden Bahnen geschont hat. Wie anders ist die Tatsache zu erklären, dass erst beim zweiten Kranken-

¹ TOENNIESSEN in L. R. Müller: Lebensnerven und Lebenstrieb. 3. Aufl. 1931. Berlin, J. Springer.

hausaufenthalt Fieber festgestellt worden ist? Ich möchte annehmen, dass der ebenfalls angeborene Tumor seinen Ursprung hatte im Dorsalmark und verhältnismässig langsam wachsend, damals noch das Cervicalmark nicht erreicht hatte, wenigstens die wärmeregulierenden Bahnen noch nicht destruiert hatte. Dass der Prozess im Halsmark hier des Fieber erklären muss, scheint mir sicher. Tierversuche sowohl als Befunde in der menschlichen Pathologie weisen darauf hin. VON SCHÖNBORN¹ erwähnt neben einen eigenen Versuchen die ältere Literatur; für die neuere sei verwiesen auf KREHL² und den bereits erwähnten Artikel von TOENNIESSEN im Buch von MÜLLER. Dasselbst findet man acht Schnitte erwähnt, die entweder separat oder einzelne in Verbindung einen Einfluss haben auf die Wärmeregulation. Schnitt III: Durchschneidung des Halsmarkes hebt die Wärmeregulation auf (dies gilt dann sowohl von der chemischen als von der physischen). Schnitt IV: Durchschneidung des Rückenmarks unter dem. 8. Cervicalsegment, also im Bereich des Dorsalmarks, schaltet nur die physische Regelung (Vasomotoren und Schweißsecretion) grossenteils aus.

Es wurde bei Versuchen mit Kaninchen stets gefunden, dass nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulierung doch noch ein Rest von Regelung besteht.

Die parasymphatische Innervation soll das Schwitzen hervorrufen, die Absonderung von reichlich dünnem Schweiß; die sympathische Innervation würde gerade die Wärmeabgabe auf diesem Weg vermindern. Man muss in casu dann eine Lähmung der letzteren annehmen und dann kann man das Schwitzen nicht ansehen als erhaltene physische Regulierung. Ist es auch wohl für wahrscheinlich zu halten, dass die physische Regelung gut erhalten bleiben würde bei solch ausge dehnten Abweichungen im ganzen Dorsalmark?

Jahrelang hat der Schweiß des Knaben einen eigenartigen Geruch gehabt, am meisten erinnernd an den Odor von eingemachten Heringen. Dies war wirklich sehr auffallend. Nor-

¹ E. GRAF V. SCHÖNBORN: Untersuchungen über den nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Z. f. Biologie. Bd. 56. 1911.

² L. KREHL: Pathologische Physiologie. 12. Aufl. 1923.

malerweise enthält der Schweiß eine Reihe flüchtiger Fettsäuren, namentlich stets Essigsäure und Propionsäure, aber auch höhere aus der Reihe. Es scheint mir keineswegs phantastisch anzunehmen, dass eine Störung in der Innervation der Schweißdrüsen die Zusammenstellung des Schweißes geändert hat, der demzufolge eine andere quantitative Zusammenstellung bekommen hat. Warum jedoch der anormale Geruch nach dem Icterus im November 1927 verschwunden ist, bleibt ein Rätsel.

Poikilotherme Tiere reagieren nicht auf Infektionen. Bei künstlich poikilotherm gemachten warmblütigen Tieren sind Bakteriengifte unwirksam. Adrenalin und β Tetrahydronaphthylamin, welche Fieber hervorrufen, müssen also mittelst des peripheren Sympathicus wirken. Es war deshalb wichtig in unserm Fall zu sehen, dass toxisch-infektiöse Prozesse doch noch einigen Einfluss auf die Temperaturkurve hatten. Ist das Halsmark durchschnitten, so bleibt die Temperaturerniedrigung nach Pilocarpin, Koriamentin und Physostigmin aus.

Ferner wissen wir, dass Pyramidon bei infektiösem Fieber die Temperatur erniedrigt, nicht aber bei Störungen in der Wärmeregulierung. Opium bewirkt gerade das Umgekehrte (HOLLÖ und HOLLÖ-WEIL).¹ Dieser Versuch hätte ohne Bedenken auch bei unserm Patienten gemacht werden können; leider unterblieb er.

Ein Typhus, der einen etwas protahierten Verlauf hat, vermagert den Patienten bis aufs Skelett. Wie kommt es, dass unser Patient 6 $\frac{1}{2}$ Jahre lang Fieber ertragen hat ohne excessive Abmagerung und dass der von FEER beschriebene Säugling (worüber gleich) sich trotz des Fiebers ziemlich gut entwickelte. (Gewicht bei der Geburt 2600 g, nach 31 Lebenswochen 4500 g.)

In diesem Zusammenhang ist sehr wichtig eine Beobachtung von WEICHSEL², der bei einem Patienten mit zentraler Hyper-

¹ HOLLÖ; Beiträge Klin. Tbk. 1920 45. und 1928. 64. zitiert nach ENGEL u. PIRQUET: Handbuch der Kindertuberkulose 1930. G. Thieme. Leipzig.

² M. WEICHSEL: Zentrale Hyperpyrexie im Kindesalter. Monatsschrift. f. Kinderheilkunde. Bd. 52. Heft 1/2 19. 1932.

pyrexie, keine Veränderung im Stoffwechsel fand, keine gesteigerte Stickstoffabsonderung, also keinen toxischen Eiweissverfall.

Die vasomotorischen Störungen, die das Kind aufwies, können anstandslos aus dem pathologisch-anatomischen Substrat erklärt werden. Ausser durch die lange Bettruhe kann der sehr starke Grad von Verstopfung, woran der Knabe litt, eine Erklärung finden in Innervationsstörungen des Darms¹ und in einer veränderten Wirkung der Schilddrüse; ebenso die gestörte Harnentleerung und Defäkation in veränderten Nerveneinflüssen. Insoweit die Sensibilität untersucht wurde, wurden keine Abweichungen gefunden. Eine genaue Untersuchung der Tiefensensibilität war bei dem Kinde nicht möglich.

Es bestehen in der Literatur eine Anzahl Beobachtungen über Fieber zentralen Ursprungs bei Kindern, wovon ein Teil jedoch nicht durch eine Sektion kontrolliert wurde.

Eine Beobachtung, bis zu einem gewissen Grade mit der unsern vergleichbar, ist die von FEER², mit der pathologisch-anatomischen Untersuchung von v. MEYENBURG. Es betraf hier ein Kind, das wegen Asphyxie bei der Geburt 10 Minuten lang nach der SCHULTZESchen Methode behandelt wurde, 16 Stunden alt in die Kinderklinik in Zürich aufgenommen wurde und dort bis zum 216. Lebenstage blieb, wo es an Bronchopneumonie starb. Wichtig waren bei diesem Kind die Zwerchfellkrämpfe, an denen es namentlich litt, wenn die Temperatur hoch war und der Priapismus, der während des ganzen Lebens bestehen blieb. Es bestand dauernde Störung in der physischen und chemischen Wärmeregulierung. Auch auf Grund der weiteren Beobachtungen stellte FEER schon während des Lebens die Diagnose auf Blutung im Halsmark, welche Diagnose durch

¹ Man sehe in diesem Zusammenhang W. FELTKAMP: Zentralbedingte Hemmung der Dickdarmbewegungen. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde. Bd. 93. 1926.

² E. FEER: Andauernde Störungen der Temperatur und der physikalischen u. chemischen Wärmeregulierung bei Geburtsverletzung des Halsmarkes. Monatsschrift f. Kinderhk. Bd. 22. 1922. Sitzungsbericht d. Gesellschaft f. Kinderheilkunde.

die Untersuchung von v. MEYENBURG bestätigt wurde. Letzterer fasst seine Untersuchung folgendermassen zusammen: Es besteht eine vollständige Querläsion, was Fasern mit färbbarer Markscheide betrifft, in der Höhe des 6. und 7. Cervicalsegmentes. Von hier aufsteigend sind degeneriert die Hinterstränge, die Kleinhirnseitenstrangbahnen und — unsymmetrisch — die Pyramidenseitenstrangbahnen. Absteigend sind entartet: die lateralen Teile der Hinterstränge, die Kleinhirnseitenstrangbahnen und die Pyramidenseitenstrang- und Vorderstrangbahnen.

Insoweit ich feststellen konnte, wurde keine mikroskopische Untersuchung des Gehirns vorgenommen. Wohl steht im Obduktionsbericht: »Auf der Innenfläche der Dura befindet sich eine gelblich, bläulich rote Membran, besonders deutlich an der mittleren Schädelgrube und an der untern Seite des Tentoriums. Auch an der oberen Hälfte der Dura sind dünne gelblich braune Membranen (offenbar von früheren Blutungen herrührend). Auf der Höhe der Scheitellappen beiderseits, besonders rechts, ist die Gegend der hintern Zentralwindung und der daran anschliessende Teil etwas vertieft und fühlt sich etwas weich an.« Vielleicht hätte eine mikroskopische Untersuchung hier auch noch eine Abweichung in dem einen oder andern »Wärmepunkt« finden lassen, obschon das klinische Bild sich zweifelsohne durch das Gefundene erklären lässt.

RIBADEAU-DUMAS und FOUET¹ machen Mitteilung von einem Falle von zentralem Fieber bei einem Säugling, in welchem Falle die Wärmeregulierung erhalten blieb. Sie sprechen von einem »homéotherme à température variable«. Bei der Autopsie wurde gefunden eine ausgedehnte Erweichung der konvexen Rinde, Atrophie der zentralen grauen Kerne mit Höhlenbildung und Zellinfiltraten in diesen Kernen und in einigen Teilen der Gehirnrinde. Überdies bestand Hydro-

¹ L. RIBADEAU-DUMAS et A. FOUET: Les troubles de la régulation thermique par lésion du système nerveux central chez le nourrisson. Revue française de Pédiatrie. No. 1. 1925.

cephalus, Meningitis, Endo- und Periarteriitis. Das Fieber wollen die Autoren auffassen als Resorptionsfieber, wenn sie auch die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen halten, dass sympathische Elemente vom Rareficationsprozess getroffen waren und periodisch gereizt und gehemmt wurden.

Dieser Fall scheint mir schwer erklärbar. Wenn eine so grosse Destruktion im Striatum bestand, wie man aus der kurzen pathologisch-anatomischen Beschreibung annehmen muss, die RIBADEAU-DUMAS und FOUET geben, so würde man eher erwarten, dass eine Anarchie der Temperatur bestanden haben muss, wie ich selbst¹ gefunden habe bei einem Säugling mit Verwüstung des Striatums durch eine Geburtsblutung und sekundärer Entzündung, anstatt einer erhaltenen Thermoregulierung.

Kehren wir noch einen Moment zurück zu unserm Patienten, so kann noch die Aufmerksamkeit gelenkt werden auf den grossen Blasenstein, der bei der Obduction gefunden wurde, und der die heftigen Schmerzen erklären kann, an denen der Knabe in letzter Zeit litt.

Die grossen Ureteren möchte ich auffassen als ein Fehler in der Anlage. Dies ist, öfters im Zusammenhang mit Megalopelvis, ein bekannter Befund.

Das Kind ist gestorben, ohne dass sich, ausser diesen Schmerzanfällen, die letzten Tage vor dem Tode besondere Umstände ereignet hatten. Es wurde am Morgen des Sterbetages bewusstlos und starb abends.

Dass der Tumor verhältnismässig gutartig war, beweist der ganze Verlauf. Dennoch wäre hier Hilfe durch operativen Eingriff völlig ausgeschlossen gewesen.

Pathologisch-anatomische Epikrise.

Auf einzelne Punkte möchte ich noch die Aufmerksamkeit hinlenken. An erster Stelle auf den guten Zustand,

¹ C. DE LANGE: Klinische und pathologische-anatomische Mitteilungen über Hydrocephalus chronicus congenitus u. acquisitus. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 120. 1929.

worin sich die Wurzeln des Rückenmarks überall befanden, selbst dort, wo von der normalen Zeichnung der Medulla nichts mehr zu beobachten war als ein kleiner Rand, der den Tumor umgab. Auch die intramedullaren Wurzelfasern waren gut myelinisiert. Man könnte vermuten, dass, was die Vorderwurzeln betrifft, unter der grossen Masse Ganglienzellen sich doch noch solche befanden, die dem Gebiete der Vorderhörner angehörend, noch imstande waren, normale Fasern zu liefern. Man könnte auch denken, dass hier wieder eine eigene Entwicklung solcher Gewebselemente bestanden habe, die normalerweise in ihrer Entwicklung von andern abhängig sind, wie man dies bei Missbildungen wiederholt beobachtet.

Sodann erhebt sich die Frage, woher die degenerierten Nervenfasern herrühren in der Form von Korkziehern, Röllchen, Schräubchen usw., die man stets wieder antrifft im Gewebe um die medianen Spalten und die frontal zuerst gesehen wurden in dem kleinen Gewebsstück, hervorragend aus dem Dach des 4. Ventrikels. Ich sehe keine Möglichkeit, ihr Vorhandensein mit irgendeinem ontogenetischen Stadium des Gehirns zu verbinden, noch sie auf eine andere Weise zu erklären.

Endlich: Im Fall von PICK und BIELSCHOWSKY (l. c.) bestand ein Tumor im rechten Hinterstrang des Rückenmarks, beginnend im 2. Cervicalsegment und sich erstreckend in die Medulla oblongata. Zugleich hatte diese Patientin an beiden Händen 6 Finger gehabt und an einem Fuss 6 Zehen und 6 Metatarsi. Man betrachtet Polydaktylie als einen Strahlendefekt, also als eine Keimläsion und die Autoren sagen denn auch, dass ihre Beobachtung wichtig sei vom Standpunkt der Polyteratomorphie. Dasselbe gilt für die meinige, den Tumor, die Missbildung der GOLLSchen und der BURDACHSchen Stränge, die mediale Höhlenbildung und die grossen Ureteren betreffend. Auch Cysten sind wiederholt zusammen mit Gangliogliomen des Gehirns beobachtet (COURVILLE (l. c.)). Dies alles weist in dieselbe Richtung, nämlich des Angeborenseins des Tumors.

Quelques considération cliniques sur l'immunité et l'allergie dans la tuberculose.¹

Par

ARVID WALLGREN.

Par l'immunité, dans la tuberculose, nous entendons l'augmentation de résistance à l'égard des réinfections exogènes. Par allergie nous entendons la modification qui se produit dans la manière de réagir d'un individu à l'égard d'un agent pathogène, modification qu'il acquiert après avoir déjà antérieurement réagi à l'égard de ce même agent. Il n'est peut-être pas inutile de rendre à cette définition son plein relief en face de celle qu'on emploie de plus en plus généralement et qui consiste à identifier l'allergie avec l'hypersensibilité.

Sous le terme d'allergie on comprend en effet non seulement les états dans lesquels l'individu, par suite de l'infection qu'il a subie, devient moins réceptif à l'égard de nouvelles infections du même genre, mais aussi les états dans lesquels un individu, lors d'une réinfection, se montre hypersensible à l'égard du même agent infectieux. L'augmentation de résistance et l'augmentation de sensibilité sont l'une et l'autre des concepts allergiques au sens de **VON PIRQUET**.

A la fin de la période d'incubation un enfant, qui s'est trouvé infecté par des bacilles tuberculeux vivants devient sensible à la tuberculine. Il réagit d'une autre façon qu'un enfant non infecté. Si l'on obtient par conséquent une réaction positive avec la tuberculine chez un enfant donné, c'est la preuve que cet enfant est allergique. Ceci veut dire que l'en-

¹ Co-rapport à la VIII^{ème} Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose, La Haye, 6—9 septembre 1932.

fant possède aussi bien une augmentation de résistance qu'une augmentation de sensibilité à l'égard de nouvelles infections tuberculeuses.

La sensibilité à la tuberculine est un phénomène extrêmement important pour l'étude des phénomènes allergiques dans la tuberculose infantile. Je n'entrerais pas à ce propos dans la question de sa spécificité. Mais qu'une sensibilité à la tuberculine, quand elle survient après une infection avec des bacilles tuberculeux vivants, soit spécifique, c'est là un fait qui me semble démontré et c'est uniquement de cette sensibilité que je vais parler dans ce qui suit.

L'expérience animale nous enseigne, à n'en pas douter, qu'une infection tuberculeuse, engendrant la sensibilité à la tuberculine, produit également une résistance spécifique à l'égard d'infections nouvelles légères. De son côté, l'observation clinique témoigne que cette augmentation spécifique de la résistance existe aussi chez les enfants donnant une réaction positive à la tuberculine. Les faits suivants peuvent être cités à l'appui de ces considérations.

Quand ils sont exposés à la contagion tuberculeuse, les individus qui donnent une réaction négative à la tuberculine contractent des affections tuberculeuses beaucoup plus fréquemment que les sujets à réaction positive (HEIMBECK). On ne voit pas les enfants donnant une réaction positive à la tuberculine subir aucun préjudice du fait qu'ils se trouvent en rapport avec des individus tuberculeux infectieux (constatation faite par KÖFFLER, entre autres). On ne voit pas non plus les enfants qui viennent d'être traités pour une affection tuberculeuse et qui, à leur retour chez eux, se trouvent en contact avec des tuberculeux pulmonaires, tomber malades de nouveau en raison de cette infection nouvelle. D'autre part la mortalité des enfants infectés de tuberculose et vivant dans des familles contaminées, n'est pas supérieure à celle des enfants infectés de tuberculose et vivant dans une famille bien portante (KJER-PETERSEN et OSTENFELD). A l'encontre de ces observations cliniques on a fait valoir de divers côtés qu'une surinfection aboutit souvent à une nouvelle maladie tubercu-

leuse (REDEKER, BRAEUNING et d'autres). Jusqu'ici pourtant je n'ai pas eu connaissance d'un seul cas où l'on pût démontrer que les choses s'étaient passées ainsi. Jusqu'à présent la thèse que HAMBURGER soutenait déjà en 1908, à savoir qu'un enfant donnant une réaction positive à la tuberculine possède une résistance plus grande à l'égard de nouvelles infections tuberculeuses, n'a pu être ébranlée.

La question des rapports entre la sensibilité à la tuberculine et la résistance spécifique consécutive à une infection par un virus vivant a pris une grande actualité depuis la vaccination au moyen du BCG. Chez les sujets vaccinés la sensibilité à la tuberculine apparaît très tardivement et, dans quelques cas, elle est nulle. On a prétendu, il est vrai, que la vaccination conférerait une résistance spécifique même en l'absence de sensibilité à la tuberculine (CALMETTE et ses collaborateurs). Mais les expériences animales qu'on a citées à l'appui de cette manière de voir (CALMETTE-GUÉRIN, NASTA, NÉLIS, WILLIS) peuvent, avec autant de raison, s'interpréter d'une manière différente (WALLGREN). Les recherches expérimentales de JENSEN prouvent du reste que les cobayes dont la réaction à la tuberculine reste négative après la vaccination par les BCG ne présentent pas d'accroissement démontrable de leur résistance à la tuberculose.

Les conclusions qu'on peut tirer de l'emploi des vaccinations par les BCG dans l'espèce humaine plaident aussi contre l'hypothèse d'une résistance spécifique sans la présence simultanée de la sensibilité à la tuberculine. Sur les 148 élèves infirmières que HEIMBECK vaccina par voie parentérale, 88 devinrent sensibles à la tuberculine sous l'influence de la vaccination et les 60 autres continuèrent à donner une réaction négative à la tuberculine. Or, l'enquête que HEIMBECK entreprit ultérieurement lui montra que les premières, après s'être trouvées exposées à la contagion tuberculeuse, n'avaient fourni qu'un seul cas de tuberculose, soit 1.2 % et que chez les secondes, après exposition au même genre de contagion, on en avait constaté 16 cas soit 26.7 %. Après mes propres vaccinations avec les BCG, les tout jeunes enfants sont constamment

isolés jusqu'à ce qu'ils soient devenus sensibles à la tuberculine et c'est seulement à partir de ce moment que nous autorisons qu'on les mette en rapport avec des personnes tuberculeuses. Jusqu'ici pas un seul des ces 180 enfants, exposés à la contagion tuberculeuse après leur vaccination, n'est tombé malade du chef d'une tuberculose cliniquement démontrable, et le fait a été vérifié non seulement par l'observation continue de tous ces enfants, mais encore par l'examen radiographique. Ce résultat est tout à l'opposé de la morbidité et de la mortalité tuberculeuses qui suivent les vaccinations, quand après celles-ci et sans se préoccuper de la sensibilité à la tuberculine on autorise des relations entre l'enfant vacciné et des personnes atteintes de tuberculose contagieuse.

La sensibilité à la tuberculine n'a pourtant pas une sorte de valeur immuable chez l'enfant qui a subi une infection tuberculeuse. Au cours d'une telle infection le degré de cette sensibilité présente des variations d'une extrême amplitude et, qui plus est, sans qu'on ait la preuve que celles-ci expriment des variations de la résistance à l'égard de la tuberculose. Un exemple bien fait pour nous éclairer est cette observation fort connue, empruntée à la pathologie expérimentale, à savoir que la sensibilité à la tuberculine diminue quand la tuberculose se généralise, mais qu'en même temps, la résistance à l'égard des ré-infections exogènes est extrêmement élevée. En d'autres termes, *il n'y a aucun parallélisme entre le degré de sensibilité à la tuberculine et le degré de résistance acquise, spécifique, à l'égard de la tuberculose.*

La sensibilité à la tuberculine et la résistance ne sont point les seules à varier; on observe encore des variations notables dans les phénomènes d'hypersensibilité au cours du développement de l'infection chez l'enfant. D'une manière générale, les manifestations de l'hypersensibilité jouent dans la symptomatologie de la tuberculose infantile un rôle encore plus considérable que l'augmentation de résistance. Dans bien des cas, au moment où la tuberculose se manifeste, on voit apparaître un très haut degré d'hypersensibilité, ce qui, entre autres modalités, se traduit par un violent processus réaction-

nel autour du foyer primitif et des métastases ganglionnaires: c'est ce que les Allemands appellent l'épi-tuberculose. Souvent, mais pas toujours, il existe simultanément, juste au moment où la tuberculose se manifeste, une sensibilité très élevée à la tuberculine, sensibilité qui diminue ensuite au fur et à mesure que l'activité du processus tuberculeux s'affaiblit. Le degré de sensibilité à la tuberculine n'évolue pourtant pas, en toute circonstance parallèlement au degré de l'hypersensibilité. L'hypersensibilité, telle qu'elle se révèle au moment où l'infection se manifeste dans le hile pulmonaire, peut dans bien des cas se traduire par des phénomènes d'une extraordinaire intensité; et cependant, à cette même date, l'enfant pourra ne présenter qu'une sensibilité relativement faible à la tuberculine. Ces observations cliniques montrent qu'on ne peut se baser sur le degré de sensibilité à la tuberculine pour tirer des conclusions fermes sur le degré d'hypersensibilité que présente actuellement un enfant.

Mes idées sur la question qui vient d'être traitée peuvent donc se résumer de la manière suivante:

1. Les enfants infectés par la tuberculose deviennent sensibles à la tuberculine au moment où apparaît l'allergie.
2. Les enfants sensibles à la tuberculine ont une résistance plus élevée à l'égard des infections tuberculeuses exogènes nouvelles.
3. Il n'existe aucune preuve démontrant que les individus, ne réagissant pas à la tuberculine, possèdent une résistance spécifique plus élevée.
4. Du degré de sensibilité à la tuberculine il est impossible de tirer des conclusions relatives au degré de la résistance spécifique ou de l'hypersensibilité.

Bibliographie.

- PIRQUET: Ergebnisse d. inn. Med. und Kinderheilkunde. T. 5.
 HEIMBECK: Presse Méd. 1929. — Presse Méd. 1932.
 KJER-PETERSEN et OSTENFELD: Ugeskr. f. Laeger. 1927. P. 257. — 1930.
 p. 865.
 SIMON-REDEKER: Lehrbuch der Kindertuberkulose.
 BRAEUNING: Die Tuberkulose. 1931. p. 125.
 HAMBURGER: Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 29.
 CALMETTE: Ann. de Méd. T. 25. 1929. P. 232.
 CALMETTE-GUÉRIN: Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 38. 1924. P. 371.
 NASTA: Arch. Roumaines de Pathologie exp. T. 1. 1928. P. 541.
 NÉLIS: C. r. Soc. Biol. Paris. 1927. P. 1453.
 WILLIS: Am. Rew. Tub. T. 17. 1928. P. 240.
 WALLGREN: Ann. de l'Ins. Pasteur. T. 43. 1929. P. 799. — Zeitschr. f.
 Kinderheilk. T. 49. 1930. P. 334.
 KÖFFLER: Arch. f. Kinderheilk. T. 70.

FROM THE CHILDREN'S HOSPITAL, FUGLEBAKKEN, COPENHAGEN
CHIEF PHYSICIAN: VALDEMAR POULSEN, M. D.

On the microsedimentation test in pulmonary tuberculosis in children.

By

AXEL FRIEDLÆNDER.

With the increasing use of radiography, cutaneous and in particular intracutaneous tuberculin tests and examination for tubercle bacilli in the stomach lavage, the diagnosis of tuberculosis in early infancy is now made with greater frequency than before and with far greater certainty. Many mild cases which previously were hardly recognized as tuberculous are now studied much more thoroughly than before. The more frequent and often prolonged hospitalization of these children has altered on some important points the view of this condition prevailing before in diagnostic as well as prognostic respects. Gradually it is realized that by its peculiar clinical aspects the tuberculosis in infancy forms a division by itself among the multiform clinical manifestations of this disease.

Naturally the methods of clinical examination to make the diagnosis and estimate the prognosis in the individual cases have to be adjusted to the special requirements of infancy. This applies in particular procedures: examination for the discharge of tubercle bacilli and the sedimentation test. The search for tubercle bacilli in the stomach lavage has become an important part in the examination of tuberculous children, and the sedimentation test is gradually gaining ground among the routine examinations when it comes to estimate the degree of the lesion and the prognosis in the individual case. In recent

years experiments with micromethods for the sedimentation test have apparently resulted in serviceable measures to overcome the difficulties involved in obtaining sufficient and suitable blood for the test in infants. German investigators have furnished the methods most commonly employed for microsedimentation tests (LINZENMEIER, RAUNERT, MÜLLER-SCHEVEN, KOWARSKI, LANGER and SCHMIDT). In 1932 LANDAU (1) has given a modification of the LINZENMEIER method which makes it employable also in ambulant practice. Here in Denmark, NORDENTOFT (2) has made some comparative studies on the applicability of the various micromethods in the clinic, and he emphasizes the method of LANGER and SCHMIDT as serviceable; he chiefly treats of technical details. This is the only comprehensive paper by a DANISH author on the employment of the microsedimentation test in the clinic, whereas studies on the rate of sedimentation in children have been carried after the WESTERGREN method by GÖTSCHKE (3) and by HARILD (4). GÖTSCHKE examined 327 children in the Refsnæs Seashore Hospital who suffered from a number of different diseases, tuberculous and non-tuberculous, and he thought he was able to establish that in these cases the figures of the sedimentation tests »ran most often parallel with the clinical manifestations». HARILD's material from the Finsen Institute comprises 41 cases of uncomplicated bone and joint tuberculosis in children from 2 to 14 years. Both authors are very reserved in their statements as to the conclusions which may be drawn from their findings. HARILD even comes to the pessimistic result that according to his findings »it is not warrantable to attach any diagnostic importance whatever to the sedimentation test in cases of tuberculous bone and joint lesions». On the other hand, HARILD thinks that the sedimentation test may be of some value to the estimation of the prognosis when the result is considered together with the results of the other clinical examinations.

Discussing the significance of the sedimentation rate as a criterion for the clinical judgment of a case, KLEINSCHMIDT (5) holds that the sedimentation test is only of little value for

the differential diagnosis between tuberculosis and other infections that produce an increase of the figure. He emphasizes »die systematische Verfolgung der Senkungsgeschwindigkeit im Einzelfall»; like many other clinicians he attaches the main importance of the method to the information it may give about the prognosis in the individual cases. KLEINSCHMIDT thinks that in patients whose general condition and other clinical symptoms seem to promise a favorable outlook an increase in the rate of sedimentation will often be a warning of some threatening complication (pleurisy, cold abscess, erythema nodosum, etc.).

Here a brief account will be given of the experiences we have had in the Children's Hospital, Fuglebakken, with the microsedimentation test in children with pulmonary tuberculosis. As a rule the tuberculous patients stay a very long time in the hospital — what makes it possible to carry out systematic examinations at regular intervals through a considerable period. Since January 1930 we have used the LANGER-SCHMIDT *micromethod* for the sedimentation test. This simple and easy test was introduced as a routine measure in the clinical examination in our department of tuberculosis after the author of this paper had seen its profitable employment in KLEINSCHMIDT's clinic, in Hamburg.

Short sedimentation tubes are used (diameter 2.5 mm., height of blood column 25 mm.); the scale on the tube is divided in 0—25 mm. A 5 % solution of sodium citrate is first sucked up in the tube to a certain mark; then blood is taken from the lobe of the ear (amount 0.12 cc.), produced by a deep prick with a Gräfe knife. The blood and citrate mixture is blown out into a small porcelain dish, mixed well and again sucked up into the sedimentation tube (to the mark 0), which is now placed in a small test tube with a little mercury at the bottom (ca. $\frac{1}{4}$ cm³), and this is set in a wooden rack. The result is read after 1 hour. — To obtain a sufficiently rapid dripping of the blood it is essential to produce a marked hyperemia of the ear lobe and to make the prick deep.

With this method the normal values fall within 0—10 mm. Values of 12—15 mm. are here designated as »high» (»Beschleunigung»), 15—25 mm. as »very high» (»starke Beschleunigung»). The values obtained with the LANGER-SCHMIDT micromethod are not directly comparable with the values of the macromethod, *e. g.*, they differ greatly from the WESTERGREN values (NORDENTOFT), and yet there is a pronounced proportionality between the two sets of values. Also HÖCKER (5) has made comparative studies on the values obtained with the LANGER-SCHMIDT micromethod and the WESTERGREN macromethod; his findings were as follows: Cases with normal sedimentation values showed 86 % agreement between the micro- and the macrovalues. In cases with a moderate increase in the values (microvalues of 12—15 mm.), the WESTERGREN values were 1.9 times greater than the corresponding microvalues. In cases with a marked increase in the sedimentation rate, multiplication of microvalues 15—25 mm. by 2.76 gave the corresponding macrovalues.

Material.

The material on which the following studies were made comprises a total of 100 children, from 2 months to 12 years old, all with positive tuberculin reactions. All of these children have been under treatment in this department at least for one month, and most of them much longer, because it usually takes a long time before they can be transferred to the sanatorium. The microsedimentation has been estimated in all these cases as least once a week, and several even more frequently. In addition to these hundred children the test was made in a good many more cases, but the latter have not been included in the material because the test was made only very few times or at intervals longer than one week. Children with kidney disease are also left out of this account. The observation period in these hundred cases varies between 31 and 269 days. 49 patients stayed in the hospital more than 3 months, 28 more than 4 months, 13 more than 6 months.

These cases naturally fall in two main groups:

- 1) Children with active, progressive pulmonary tuberculosis;
- 2) Children with latent tuberculosis.

By »active, progressive tuberculosis» is meant all cases in which the auscultatory findings, the temperature curve, X-ray findings and bacillary findings (if positive) indicate a progressive lesion.

Group 1. (Children with active, progressive pulmonary tuberculosis) comprises a total of 67 patients. Tubercle bacilli were demonstrated in the stomach lavage in 48 children, in the following age classes:

< 1 year . . . 13 (out of 17)	2 years . . . 4 (out of 5)
1 » . . . 17 (» » 25)	3—5 » . . . 5 (» » 7)
	over 5 » . . . 9 (» » 13)

11 children died here in the hospital, or later in the sanatorium.

All the 67 children of this group are entered in Table I, with data for each patient on the microsedimentation value on admission and during his stay in the hospital, the temperature on admission and later, and the results of the stomach lavage examination. As to the temperature it is here recorded by the terms: normal, subfebrile (less than 38°) or febrile (over 38°), that is, when the rise of temperature lasts some time. In any hospital material of children there will be unavoidable but, as a rule, brief rises of the temperature in several cases in association with trivial catarrhal infections. With the technique here employed, however, brief febrile conditions appear not to change the micro-sedimentation values to any decisive extent; at any rate, such changes have been so brief and small that they have not been able to alter the total picture in any particular degree.

In this group of 67 children with active pulmonary tuberculosis, 29 had high *M—S values*¹ (12 mm. or more) on ad-

¹ For the sake of briefness, *M—S* is used as an abbreviation of micro-sedimentation.

mission to the hospital; 20 out of these 29 gave very high *M—S* values (15 mm. or more). Looking into the clinical aspects of the 20 cases in which the *M—S* values were very high it is found that only 4 showed no noticeable abnormality in addition to the pulmonary lesion; amongst the others, 7 showed signs of exudative pleurisy, 4 had erythema nodosum, 2 had abdominal tuberculosis with ascites, and 3 died of the lung affection (2 in the hospital and 1 subsequently in the sanatorium). If one may venture at all to draw any conclusion on the basis of so few cases, it would be that the exudative forms of tuberculosis — pleurisy, ascites, and erythema nodosum — with this method appear to be apt to give high *M—S* values right from the start.

Besides the above mentioned 4 cases of erythema nodosum the material comprises 2 more cases of this lesion. In one, a child of 15 months, the *M—S* value was moderately increased (13 mm.) when the patient was admitted. After staying in the hospital about one month, the child had a severe eruption of erythema nodosum, accompanied by a rise of the temperature to 39°. In association with this the *M—S* value increased considerably (20 mm.), and stayed very high during the remainder of the observation period. The child died later in the sanatorium, from pulmonary tuberculosis. The other case (*i. e.*, the 6th case of erythema nodosum in this material) is exceptional as far as the microsedimentation is concerned, the *M—S* values being 10 mm. or less throughout the observation period, also when the skin lesion made its appearance. The erythema itself was not very pronounced in this case, however, it lasted only about 24 hours and at that time the child did not react on the cutaneous tuberculin test, whereas the Mantoux test turned out positive.

In the 6 cases of erythema nodosum, 3 showed tubercle bacilli in the stomach lavage. It might perhaps be worth pointing out that erythema nodosum is of relatively rare occurrence in this material, which comprises mostly children in the first 2—3 years of life.

As to the further course of the microsedimentation rate in these 29 children, it was as follows:

17 patients showed high M—S values throughout the observation period, while in 12 the values gradually fell off to normal. In the 17 patients with continually high M—S values, 5 children had erythema nodosum, 5 had pleurisy, and 1 abdominal tuberculosis. Besides, in this group 3 children died of their pulmonary tuberculosis. — Amongst the 12 patients in whom the M—S values gradually became normal, 3 had pleurisy. In most of these 12 patients the fall in the M—S values was accompanied by a decided improvement of their general condition and the clinical symptoms.

In 14 cases, M—S values were normal on admission to the hospital, but rose later to abnormal values. Amongst these patients 2 died, spina ventosa developed in 1, and skin tuberculids broke out in 2 in association with the rise of the M—S values. In all these 14 children the increase of the M—S values was accompanied by a distinct aggravation of the general condition (loss of weight, aggravation of the auscultatory changes, extension of the pulmonary lesion on the X-ray plates, etc.).

In 24 children of this group the M—S values were within the normal limit throughout the observation period; 17 of these children were bacillary, 1 died of tuberculous meningitis.

As mentioned above, tubercle bacilli were demonstrated in the stomach lavage in 48 out of the 67 patients of this group, *i. e.*, in 71%. In this hospital we take the finding of tubercle bacilli in the stomach lavage to indicate conclusively that the tuberculous lesion of the lung has not healed yet, and it is therefore of interest to look into the behavior of the M—S test in these bacillary patients. It is found that 31 children (out of 48) gave high M—S value for some length of time, whereas 17 gave normal M—S values throughout the observation period. This means, in other words, that in this material and with the method here employed an increase in the M—S values is not a constant finding in children with tubercle

bacilli in the stomach lavage, or: a normal M—S value does not exclude the presence of a bacillary process.

The occurrence of normal M—S values in bacillary cases has been emphasized strongly by other authors, *e. g.*, by SIMON and REDEKER (7) who say: » . . . wir fanden in frischen Fällen mehrfach normale Werte, selbst dann, wenn das Infiltrat bereits zu zerfallen begann, und Tuberkelbacillen ausschied ». — *Here in this material we have 24 children in whom the clinical examination warrants as most probable the diagnosis active pulmonary tuberculosis, and yet the microsedimentation test gives in these cases repeatedly normal values.* This fact naturally urges the greatest caution in judging from the microsedimentation values obtained. This naturally detracts from the serviceability of the method diagnostically as well as prognostically, and our experiences thus support the weighty objections raised by various authors to the applicability of the sedimentation test.

On comparison of the *temperature* with the M—S values here obtained it is found that in the 29 patients with high M—S values on the admission to the hospital, 25 showed an increase of temperature while 4 had a normal temperature. In correlating the *course of the temperature curve in the hospital* with the M—S values for the same period we find:

High M—S and elevated Tp. in 37 patients,
normal » » normal » » 11 »
normal » » elevated » » 17 »
high » » normal » » 2 »

In those cases where there was an increase in both the M—S values and the temperature, the M—S values remained high in several children for some time after the temperature had subsided to normal. On the other hand, the method proved less delicate in a number of patients, when the M—S values stayed within the normal limit in spite of often protracted fever which in all probability was ascribable to the present condition of tuberculosis.

Tuberculous Meningitis. In this material the tuberculous meningitis is encountered only in 4 instances — all in infants under one year (2, 3, 4 and 8 months). In each case the diagnosis meningitis is made on the basis of the spinal fluid findings. All 4 patients had pulmonary tuberculosis (the tubercle bacilli present in the stomach lavage), and in all of them the meningitis made its appearance towards the last as a manifestation of the miliary tuberculosis which was the cause of death. In these four children the *M—S values were strikingly low even on admission* to the hospital (at a time when the presence of meningitis could not be made out), the respective values being 2, 3, 9, and 8 mm. In 3 of these children the *M—S values subsequently rose a little, but sub finem the sedimentation values fell off to normal in all 4 cases.* In one of these children the *M—S values stayed within the normal limit throughout the observation period (56 days).*

In order to corroborate these findings, if possible, I have gone through the case records of the department to see if similar low *M—S values* have been observed amongst the patients who have been treated here under the diagnoses miliary tuberculosis or tuberculous meningitis. Similar low *M—S values* were found in these cases. To illustrate this point I shall give a few case records in abstract.

Case 1. Girl, 4 months. Adm. 5.19.32. Died 6.4.32.

Clinical diagnosis: Tuberculous meningitis. Pulmon. tbc.

Family history: Father has pulmon. tbc. (+ T. B.); 2 sisters died of tbc. meningitis.

3 weeks before adm.: Coughing, fever, loss of appetite, loss of weight, vomiting. Meningeal symptoms pronounced a few days before adm.

Stomach lavage: + T. B. Lumbar puncture: $1000/3$ cells (mononuclears); Alb. 100; Glob. 10; + T. B. X-ray exam.: Extensive infiltrations in both lungs. *Tuberculin reactions + (very weak).*

M—S: 2 and 3 mm. (several tests). Tp. subfebrile, with terminal rise to 40°.

Died after 18 days in hosp. No autopsy.

Case 2. Girl, 5 months. Adm. 23.3.32. Died 1.4.32.

Clinical diagnosis: Tuberculous meningitis.

Father has pulmon. tbc. (+T.B.) Pt. is an only child.

During the past month the child has been cross, coughing a little, and lost much weight. The last week before adm.: Fever and vomiting; strabismus now and then; tenderness to touch.

On adm.: Pronounced meningeal symptoms. Lumbar puncture: $500/\text{s}$ cells (mononuclears); +T.B. *Tuberculin reactions* +.

M—S: 4—5 mm.

Died after 13 days in hosp. No autopsy.

Case 3. Girl, 17 months. Adm. 3.18.30. Died 3.25.30.

Clinical diagnosis: Miliary tuberculosis.

Father's brother has pulmon. tbc.

The child has been poorly a couple of months. High fever the last 8—10 days before adm.

On adm.: Numerous râles over both lungs, rigidity of the neck. Kernig positive. Stomach lavage: +T.B. *Tuberculin reaction* +.

M—S: 4—7 mm.

Died after 8 days in hosp. No autopsy.

Case 4. Girl, 4 years. Adm. 12.2.32. Died 12.17.32.

Clinical diagnosis: Pulm. tbc. Miliary tbc.

Source of infection unknown. Periods of cold and coughing.

2 weeks before adm.: Increase of coughing; dyspnea; fever.

Admitted to hosp. under the diagnosis: Bronchopneumonia.

On adm.: General condition very poor; high fever; cyanosis; râles over both lungs.

Tuberculin reaction: —. Tp. between 38 and 39°.

M—S: 4—5 mm. Died after 16 days in hosp.

Autopsy: Caseous tuberculosis of the lungs (primary focus in right upper lobe). Tbc. of bronchial lymph glands. Miliary tbc. of lungs, spleen, liver, kidneys and intestines.

Case 5. Girl, 5 years. Adm. 24.2.31. Died 12.3.31.

Clinical diagnosis: Tuberculous meningitis.

Source of infection unknown. Onset of illness about one week before adm., with a little coughing, headache, subfebrile tp., vomiting, constipation. Meningeal symptoms 2—3 days before adm.

Lumbar puncture: $370/3$ cells: + T. B. *Tuberculin reaction*: \div .
Tp. 39.4° .

M—S: 4—5—7 mm.

Died after 16 days in hosp. No autopsy.

Group 2. (Children with latent pulmonary tuberculosis.)

This group comprises 33 children (most of them aged 4—6 years) with positive tuberculin reactions, who were admitted to the hospital for observation for pulmonary tuberculosis (cf. Table II). In these cases the observation period varies between 35 and 152 days, and the sedimentation rate is estimated at regular intervals in every case. In all these children the temperature has been normal throughout the stay in the hospital, and the X-ray examination showed no definite pathological changes or merely changes suggestive of healed processes. Stomach lavage was carried out in 17 of these children, all with negative result. Apart from the positive tuberculin reaction these children showed on the whole no signs of any illness. *The microsedimentation test, repeated at regular intervals, showed normal values in all 33 cases.* Thus it was perfectly warrantable to designate these patients as clinically healthy. As all these patients were admitted to the hospital just with a view to the possibility of an active tuberculous process, *the microsedimentation test furnished in these cases a valuable supplement to the other clinical examinations.*

Summary.

An account is given of results obtained in the clinic with the LANGER-SCHMIDT micromethod for estimation of the sedimentation rate of the blood in children with pulmonary tuberculosis.

The material comprises 100 tuberculin-positive children, aged from 2 months to 12 years, with sedimentation tests at regular intervals. The observation period has been at least 1 month.

67 of the patients had active pulmonary tuberculosis, and 29 of these showed high M—S (microsedimentation) values on their admission to the hospital; in 17 out of these 29 the M—S values remained high throughout the observation period, in 12 the values gradually fell off to normal. — In 14 patients with normal M—S values on their admission, the sedimentation rate gradually increased to pathological values. In every case this rise of the M—S values was associated with demonstrable signs of an aggravation of the general condition of the patient (rise of temperature, extension of the process as evident from the X-ray plates, etc.).

In 48 out of these 67 patients tubercle bacilli were demonstrated in the stomach contents. 17 out of these 48 showed normal M—S values.

In this material the M—S values have been greatly increased with the development of exudative pleurisy, erythema nodosum abdominal tuberculosis with ascites, and rapid progress of pulmonary tuberculosis. Strikingly low values are found in miliary tuberculosis, especially in tuberculous meningitis.

24 out of the 67 patients gave repeatedly normal M—S values throughout the observation period, notwithstanding the clinically definite signs of active pulmonary tuberculosis. This fact, we hold, detracts a great deal from the diagnostic value of the method.

As to the prognosis, a continually high M—S value is suggestive of an active process, and a distinct rise of the M—S value calls decidedly for reservation in estimation of the prognosis.

If the M—S value in a PIRQUET-positive child is found repeatedly to be normal, it supports the assumption of a latent process, that is, if the clinical examination does not otherwise reveal any signs of a developing tuberculous process.

Accordingly, the practical applicability of the method will largely concern those cases in which it may lend additional support to the clinical evidence of a latent tuberculosis.

Table I.

Patients with Active Pulmonary Tuberculosis (total 67).

Age	M—S on adm.	Tp. on adm.	T. B. in lavage	Course of M—S	Course of Tp.	Observ. period	Remarks
a. Children under 1 year (17)							
mos.							
8	19	febrile	+	high for ca. 5 weeks	subfebrile	d. 228	Died later of tbc. meningit.
10	6	febrile	—	normal	subfebrile for 3 wks.	112	Phlyctenular conjunctivit.
10	12	subfebr.	—	high	subfebrile	104	
2	2	subfebr.	+	rise to 13, final fall to normal	febrile	34	Died of tbc. meningitis
6	5	normal	+	very high after 3 wks.	febrile	179	
8	21	febrile	+	high	febrile	58	
9	17	febrile	+	high	febrile for 8 wks.	219	Pleurisy
5	6	normal	—	high after 2 mos.	febrile	125	
11	10	normal	+	high	febrile	96	
10	5	subfebr.	+	normal	febrile for 6 wks.	196	
4	9	normal	+	high for 1 mo. final fall to normal	febrile	129	Died of tbc. meningitis
10	15	febrile	—	normal	febrile	78	
11	3	normal	+	normal	febrile	56	Died of tbc. meningitis
3	11	subfebr.	+	high	febrile	167	Died in hosp.
11	8	febrile	+	high; final fall to norm.	febrile	85	Died of tbc. meningitis
5	23	febrile	+	very high	subsiding slowly	31	Erythema nodosum
8	6	normal	+	normal	subfebrile	73	

(Table I, cont.)

Age	M— on adm.	Tp. on adm.	T. B. in lavage	Course of M—S	Course of Tp.	Obsv. period	Remarks
b. <i>Children of 1 year</i> (25)							
mos.							
18	7	normal	—	normal	normal	d. 80	Phlyctenular conjunctivit.
18	7	normal	+	normal	subfebrile	97	
23	14	normal	+	high for ca. 1 mo.	subfebrile for 6 wks.	257	Pleurisy
13	3	normal	+	normal	normal	90	
21	18	febrile	+	high	febrile	60	Pleurisy
20	6	normal	+	normal	subfebrile	111	Tbc. arthrit. of knee
19	13	febrile	+	normal	subfebrile	69	
18	5	normal	+	normal	normal	207	
12	15	febrile	No lav.	very high	febrile	76	Died in hosp.
16	21	febrile	—	very high	febrile	35	Erythema nodos.
18	4	normal	+	normal	normal	158	
21	5	subfebr.	+	normal	normal	106	
16	14	febrile	+	very high for 6 wks.	febrile 1 mo., then subfebrile	239	
18	8	subfebr.	—	normal	febrile in periods (otitis)	108	
15	13	normal	+	very high	febrile	252	Erythema nodos. Died later.
20	16	normal	—	down to norm.	normal	57	
12	4	normal	—	normal	subfebrile	196	
13	16	febrile	+	high 5 wks.	febrile	211	
17	6	febrile	—	normal	normal	209	
12	6	normal	+	high	febrile	118	Skin tuberculids, spina ventosa.
12	3	normal	+	normal	subfebrile	94	
15	14	febrile	+	high	febrile	72	Died in hosp.

(Table I, cont.)

Age	S M— on adm.	Tp. on adm.	T. B. in lavage	Course of M—S	Course of Tp.	Observ. period	Remarks
mos.						d.	
18	8	normal	+	normal	normal	269	
12	5	febrile	—	normal	normal	257	
16	14	normal	+	high	subfebrile	176	
c. Children of 2 years (5)							
years							
2	17	febrile	+	very high	subfebrile for 6 wks.	171	Erythema nodos.
2	11	normal	+	normal	subfebrile	94	
2	10	normal	+	high	subfebrile	53	Tuberculids
2 ³ / ₄	16	febrile	+	high	febrile	34	Died in hosp.
2 ¹¹ / ₁₂	21	febrile	—	very high	normal after 2 wks.	106	Pleurisy
d. Children of 3—5 years (7)							
years							
3	11	normal	+	high	febrile	184	
3 ³ / ₄	17	febrile	—	normal after 2 wks.	febrile	122	Pleurisy
3 ¹ / ₂	8	normal	+	normal	normal	41	
4	13	febrile	+	high	normal	154	
4	7	normal	+	normal	normal	31	
5	10	normal	—	normal	subfebrile	75	Erythema nodos.
3 ³ / ₄	8	subfebr.	+	normal	febrile	53	
e. Children over 5 years (13)							
years							
6	11	febrile	+	high 6 wks.	subfebrile	228	Died in hosp.
12	10	febrile	+	normal	normal	158	
6	10	normal	+	normal	normal	119	
6	20	febrile	—	very high	febrile	164	Abdominal tbc. Ascites
7	16	febrile	—	very high	normal after 2 wks.	42	Pleurisy

(Table I, cont.)

Age	M—S on adm.	Tp. on adm.	T. B. in lavage	Course of M—S	Course of Tp.	Observ. period	Remarks
years							
5 1/2	17	febrile	—	very high for 3 mos.	normal after 6 wks.	116	Abdominal tbc. Ascites
6	17	febrile	+	high	normal after 10 days	85	Pleurisy
7	19	febrile	+	high 3 mos.	febr. 3 wks.	139	Pleurisy
5 3/4	14	subfebr.	+	high 2 mos.	normal after 2 mos.	141	
6	11	normal	+	high	febrile	199	
6	6	normal	+	normal 3 wks., then high 2 mos.; after this, normal	febrile	196	
7	12	febrile	+	normal	febrile	53	
6	22	subfebr.	—	very high	normal	79	Erythema nodos.

Table II.

Patients with Latent Pulmonary Tuberculosis (total 33).

Age	M—S on adm.	Tp. on adm.	T. B. in lavage	Course of M—S	Observation period (days)
years					
1 1/2	8	normal	—	normal	136
2	4	"	—	"	152
2	7	"	—	"	58
2	3	"	—	"	65
2	4	"	—	"	90
2	8	"	—	"	152
2	6	"	—	"	67
3	6	"	—	"	73
3	6	"	No lavage	"	44
4	5	"	No lavage	"	36
4	6	"	—	"	38

(Table II, cont.)

Age	M—S on adm.	Tp. on adm.	T. B. in lavage	Course of M—S	Observation period (days)
years					
4	7	normal	—	normal	42
4	8	"	No lavage	"	127
4	8	"	No lavage	"	45
5	10	"	—	"	61
5	2	"	—	"	52
5	3	"	No lavage	"	59
5	4	"	—	"	64
5	5	"	No lavage	"	84
5	4	"	No lavage	"	52
5	8	"	—	"	63
5	7	"	No lavage	"	87
5	7	"	No lavage	"	41
5	7	"	No lavage	"	36
5	10	"	—	"	142
6	10	"	—	"	61
6	7	"	—	"	38
6	10	"	No lavage	"	39
6	3	"	No lavage	"	56
6	6	"	No lavage	"	60
6	7	"	No lavage	"	41
6	7	"	No lavage	"	35
8	4	"	No lavage	"	84

References.

1. LANDAU, A.: Proc. Fifth Northern Pediatric Congress. Acta pædiatrica, vol. XII, Fasc. 4, p. 100.
2. NORDENTOFT, J.: Ugeskrift for Læger, B. 28: 709, 1932.
3. GÖTZSCHE, P.: " " " B. 12: 223, 1927.
4. HARILD, S.: " " " B. 93: 987, 1931.
5. KLEINSCHMIDT, H.: Tuberculose der Kinder. 1927, p. 133.
6. HÖCKER: Münch. med. Wochenschr. 1931, II, p. 1556.
7. SIMON, G. & REDEKER, F.: Practisches Lehrbuch der Kindertuberculose. 1930, p. 140.

AUS DEM SACHSSCHEN KINDERKRANKENHAUSE (VORSTAND: CHEFARZT H. ERNBERG) UND DER KINDERKLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES IN »KRONPRINSESSAN LOVISAS VÄRDANSTALT FÖR SJUKA BARN» (VORSTAND: PROF. W. WERNSTEDT), STOCKHOLM.

Mikromethode für die Senkungsreaktion.

Von

J. STRÖM.

Nach der grundlegenden Untersuchung der Suspensionsstabilität des Blutes von FÄHRAEUS, und nachdem die ausserordentliche klinische Bedeutung dieser Entdeckung erkannt war, wurden zahlreiche Methoden zur Bestimmung der Sedi-
mentierung der roten Blutkörperchen ausgearbeitet. Eine grössere Einheitlichkeit in Bezug auf die Methodik wäre in hohem Grade wünschenswert, und Verf. beschreibt deshalb nur zögernd noch eine Mikromethode. Da ihr Prinzip indes nicht neu ist, und sie ausserdem der Westergrenschens Standardmethode angepasst ist, dürfte die auf diesem Gebiete herrschende Verwirrung dadurch nicht grösser werden. Die Methode soll eine Ergänzung und kein Ersatz der Westergrenschens sein, die die beste und am meisten angewendete sein dürfte.

Je nach der Art der Probeentnahme kann man Makro-(Venenblut-) und Mikro-(Kapillarblut-) Methoden unterscheiden. Die ersteren setzen also eine Venenpunktion voraus. Bei den letzteren wird das Blut aus einem Hautschnitt entnommen. Da es zu weit führen würde, auf eine nähere Beschreibung der verschiedenen Methoden einzugehen, sei auf die im Literaturverzeichnis enthaltenen Arbeiten hingewiesen, besonders auf die von WESTERGREN sowie KATZ und LEFFKOWITZ.

WESTERGREN'S Standardmethode setzt Venenpunktion voraus, wodurch ihre Anwendbarkeit begrenzt wird, wenn es sich

um Säuglinge und kleine Kinder, erwachsene Individuen mit dicker Fettschicht, grazile Venen usw. handelt. In solchen Fällen haben Mikromethoden ihre unbestreitbare Berechtigung. Sie haben indes keine allgemeinere Anwendung gefunden, weil man der Ansicht war, dass sie unzuverlässige Resultate gäben und allzu grosse technische Schwierigkeiten böten.

A priori kann es erklärlich erscheinen, dass die Mikromethoden etwas unsichere Werte geben als die Venenpunktionsmethoden. Wenn das Blut aus einem Hautschnitt genommen wird, mag sich Gewebeflüssigkeit in verschiedenem Grade beimengen, und die Werte können stärker abweichen, als es sonst der Fall ist. Bei den Venenblutmethoden werden Spritzen mit exakter Volumeinteilung angewendet, so dass es keine Schwierigkeiten macht, richtige Proportionen zu erhalten. Eine Mikromethode erfordert eine grössere technische Fertigkeit, ein genaues Achten auf die Einstellung von Zitrat- und Blutsäule, damit die Zusammensetzung der Mischung nicht falsch wird. Vielleicht spielen bei den kleinen Kapillarröhren kleine Unterschiede in Bezug auf den Durchmesser eine Rolle, weshalb grösste Präzision bei der Herstellung erforderlich ist (KATZ und LEFFKOWITZ). Koagulation in grösserem oder kleinerem Ausmasse kann ganz natürlich falsche Werte veranlassen, aber Proben, bei welchen eine Koagulation zu konstatieren ist, sollen natürlich verworfen werden. Wenn man bei der Entnahme der Probe einige Übung erreicht hat, sieht man äusserst selten Koagulation.

Es ist selbstverständlich, dass die Konstruktion der Senkungsrohren von entscheidender Bedeutung für den Verlauf der Sedimentierung ist. Die Länge der Blutsäule soll so bemessen sein, dass sie in Bezug auf die Grösse der Ausschläge genügende Variationsmöglichkeit lässt. Je kürzer die Blutsäule, desto ärmer wird die Skala wechselnder Ausschläge, weil die Hemmung der Blutkörpersedimentierung früher eintritt. Bei WESTERGRENS Standardmethode ist die Blutsäule 200 mm lang, was für praktisch-klinische Zwecke völlig ausreichend ist. Die Hemmung macht sich hier erst bei ungefähr 60 mm bei 1-Stunden-Ablesung geltend. Aus praktischen Grün-

den wurde der Blutpfeiler bei der Mikromethode auf die Hälfte beschränkt, was ein Nachteil ist. Bis zu einem gewissen Grade kann er aber durch Ablesung nach kürzerer Zeit ($1\frac{1}{2}$ Std.) behoben werden. Es ist indes seit langer Zeit gebräuchlich, für die Senkungsreaktion den 1-Stunden-Wert anzugeben. Aus diesem Grunde wird im folgenden wesentlich dieser Wert in Betracht gezogen werden. Mehrere Mikromethoden verwenden kürzere Blutsäulen — 50 mm (WESTERGREN, LANDAU, LANGER und SCHMIDT) und noch kleinere.

Sehr umstritten ist die Frage der Einwirkung des inneren Durchmessers des Röhrchens auf den Verlauf der Sedimentierung. Nach Untersuchungen von WESTERGREN, von HORVAT und von anderen soll die Senkung in Röhrchen mit einem inneren Durchmesser von 2—3 mm rascher vorsichgehen als in solchen von grösserer Weite. Die Ursache dafür soll in verschiedenen Strömungserscheinungen bei der Sedimentierung liegen (HORVAT, Zit. nach KATZ und LEFFKOWITZ). In schmalen Röhren (< 2 mm) geht die Senkung nach W. langsamer vor sich, was dadurch verursacht sein soll, dass die Aggregatbildung verhindert wird. Dies habe auch ich beim Vergleich zwischen der Makro- und der Mikromethode konstatieren können, wenn bei der Ausführung für beide dieselbe Blutprobe (Venenblut) benutzt wurde. Andere Verfasser bestreiten indes jeden modifizierenden Einfluss der Röhrenweite. LINZENMEIER war anfangs der Ansicht, dass Mikromethoden (Durchm. < 3 mm) eine raschere Senkung geben, später wies er aber darauf hin, dass die Standardzahlen, die er für seine Makromethode fand, für die Mikromethode direkt verwendbar sind.

GRAGERT führte kritische vergleichende Untersuchungen der Linzenmeierschen Methoden aus und kam zu dem Schluss, dass die Werte der Mikroreaktion etwas höher liegen. Eine ähnliche Studie von WAIL, in der zum Vergleich W:s Methode und PANTSCHENKOFFS »Mikrokapillare» genommen wurden, führte zu ähnlichen Resultaten. Die Mikrokapillare ist im Prinzip von derselben Konstruktion wie das Röhrchen, dessen ich mich bediente. (P. verwendet nur eine doppelt so grosse Blutmenge für seine Probe.)

KOWARSKI, der auch fand, dass Kapillarblut eine raschere Senkung zeigt als venöses, versuchte — ebenso wie BURGER —, dies durch Änderung des Verhältnisses zwischen Zitrat- und Blutmenge auszugleichen. Verdünnung mit Zitratlösung setzt die Senkungsgeschwindigkeit herab. In W:s Methode ist das Mengenverhältnis Zitrat/Blut = $\frac{1}{4}$, in Kowarsiks $\frac{1}{2,5}$. K. weist indes darauf hin, dass seine Methode oft etwas niedrigere Werte gibt als die Westergrensche, und NORDENTOFT kommt zum selben Resultat. Also auch hier scheint ein korrigierender Faktor erforderlich zu sein.

Will man eine gewisse Methode mit einer anderen vergleichen, so hat man einerseits die »Schärfe« der Methoden, d. h. die Bedeutung der zufälligen Fehler für die Bestimmungen, die mit der einen oder anderen Methode erhalten werden, zu untersuchen, andererseits die systematischen Verschiedenheiten festzustellen. Das wichtigste ist, dass die untersuchte Methode in Bezug auf ihre Schärfe nicht wesentlich hinter der zum Vergleich angewendeten, d. h. gewöhnlich der Standardmethode W:s, zurücksteht. Wenn dann eine systematische Abweichung vorliegt, so braucht man nur diese festzustellen und einen korrigierenden Faktor einzuführen. Ein grösseres und in diesen Beziehungen bearbeitetes Material konnte ich nicht finden. Hierauf werde ich im folgenden noch zurückkommen.

LINDSTEDT hebt in einer Kritik von MÜLLER-SCHEVENS Mikromethode — die in allem wesentlichen mit der von mir angewendeten übereinstimmt, mir aber nicht bekannt war, als ich meine Versuche ausführte — hervor, der grösste Nachteil dieser Methode bestehe darin, dass die Versuche infolge von Koagulation oder Totalagglutination in den Röhrchen in einer grossen Prozentzahl gänzlich missglückten. Unter 113 von L. ausgeführten Reaktionen misslangen 21. Die Gesamtzahl meiner infolge von Koagulation misslungenen Versuche erreicht kaum diese Ziffer, trotzdem ich ungefähr 4000 Reaktionen ausgeführt habe, was meiner Ansicht nach darauf deutet, dass die technischen Schwierigkeiten die Anwendung dieser Mikromethoden nicht unmöglich macht.

»LINZENMEIERS Mikrosedimetrie« ist wahrscheinlich die am

meisten angewendete Mikromethode. Das von LINZENMEIER konstruierte Mikrosedimeter genannte Kapillarröhrchen hat eine Länge von 260 mm und einen inneren Durchmesser von 1 mm. Zitrat und Blut vom Schnitt in die Fingerbeere wird bis zu gewissen Zeichen aufgesaugt, worauf die Mischung in einer kugelförmigen Erweiterung des Röhrchens ausgeführt wird. Die Länge der Blutsäule ist etwas variabel (»ungefähr 100 mm«). Man liest die Zeit ab, die vergeht, bis die roten Blutkörperchen eine gewisse Strecke gesunken sind (18 mm). Um Ablesung der Strecke, welche die Blutkörperchen in einer gewissen Zeit sinken, ad modum WESTERGREN zu ermöglichen, stellt L. eine Formel auf, in der die abgelesene Plasmahöhe auf den Wert reduziert wird, den sie gehabt hätte, wenn die Gesamtblutsäule konstant gewesen wäre (= 100 mm).

Es ist unvermeidlich, dass die Mischungsart bei dieser Methode trotz Übung grosse Schwierigkeiten bereitet, worauf auch mehrere Verfasser hinwiesen. Dies war die Ursache dafür, dass ich die Methode, nachdem ich sie einige Zeit erprobt hatte, zu vereinfachen suchte. Da es sich zeigte, dass die Mischung ebensogut ausserhalb der Pipette geschehen kann — was nichts Neues ist, sondern bei mehreren anderen Methoden so gemacht wird —, begann ich, mich dieses Verfahrens zu bedienen. Dies war wiederum die Veranlassung für eine Vereinfachung der Konstruktion der Röhrchen.

Konstruktion der Pipette und Ausführung der Probe.

Aus untenstehender Figur ist die Konstruktion der Kapillarröhre ersichtlich. Diese hat eine Gesamtlänge von 200 mm und ist mit 3 Zeichen versehen, die auf der Figur mit *a*, *b* und *c* bezeichnet sind und einen Abstand von 25 resp. 100 und 125 mm von der Spitze haben. Innerer Durchmesser der Pipette ist 1 mm.

Vor Entnahme der Probe wird festgestellt, ob die Pipetten gut gereinigt und absolut trocken sind. Man befestigt einen Gummischlauch von angemessener Länge (2—3 dm) an



der Pipette und saugt Natriumziträt (3,7%) bis zum Zeichen *a* auf. Dies exakt zu machen, bietet anfänglich vielleicht einige Schwierigkeit. Man kann dann das Ziträt bis etwas über das Zeichen in die Pipette hinauflassen und bei leichtem Ausblasen die überschüssige Menge an einem Finger abstreichen. Ferner soll man, sowohl wenn das Ziträt als auch wenn das Blut bis an die entsprechenden Zeichen gesaugt ist, die Spitze sorgfältig abtrocknen, damit ein eventuell daranhängender Tropfen nicht beigemengt wird und so falsche Mengenverhältnisse in der Mischung herbeiführt.

An einer Fingerspitze, die mit Äther (nicht mit Alkohol) gereinigt worden ist, wird mit Frankes Nadel oder einem Stilet ein Schnitt gemacht. Der Schnitt soll so gross sein, dass womöglich ohne Druck ein Tropfen zum Vorschein kommt. Ein kleiner Schnitt und wiederholtes starkes Ausdrücken von Blut erschwert und verlangsamt die Entnahme der Probe, verursacht dadurch leicht Koagulation und ermöglicht eine Verdünnung mit Gewebeflüssigkeit, was eine Fehlerquelle bilden kann. Der erste Bluttropfen wird mit einer trockenen Kompresse entfernt. Bevor die Pipette an den Bluttropfen geführt wird, stellt man fest, ob sich das Ziträt ordentlich unten an der Spitze befindet. Die Flüssigkeit gleitet nämlich mitunter etwas von der Kapillarspitze hinauf, und man kann zwischen Ziträt und Blut eine Luftblase erhalten. Das Blut wird jetzt aufgesaugt, wobei es zweckmässig ist, die Pipette horizontal zu halten, bis die Flüssigkeitssäule das Zeichen *c* erreicht. Sodann entfernt man den Gummischlauch und lässt Blut und Ziträt unter leichtem Ausblasen auf ein gut gereinigtes Uhrglas hinabrinnen (am geeignetsten sind Objektgläser mit uhrglasförmiger Aushöhlung). Bläst man zu stark, so entstehen Luftblasen im hinuntergelaufenen Tropfen. Indem man ein paarmal mit der Pipette ganz leicht umrührt und wiederholt aufsaugt und ausbläst, werden sodann Ziträt und Blut gemischt. Schliesslich wird das Blut bis an das Zeichen *b* gesaugt. Sollten im Blutropfen Luftblasen entstanden sein, so

ist es leicht zu vermeiden, dass sie in die Pipette hinauflaufen, indem man diese beim Aufsaugen in lotrechter Stellung hält und ihre Spitze dabei vorsichtig gegen den Boden des Uhr-glasses drückt. Die Pipette wird in ein Gestell vom Typus des von Westergren angewendeten gesetzt.¹

Wenn man es vorzieht, kann man — besonders falls es Schwierigkeiten bereiten sollte, eine Luftblase zwischen Zitrat

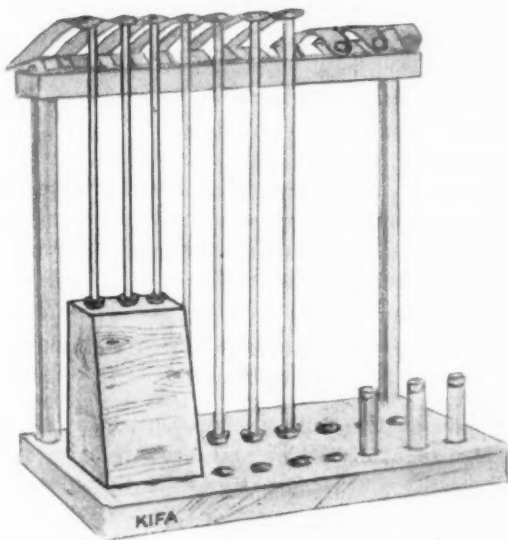


Fig. 2.

und Blut bei Entnahme der Probe zu vermeiden — auf eine andere Weise verfahren. Das Zitrat wird bis zum Zeichen *a* aufgesaugt und auf das Uhrglas hinuntergeblasen, worauf Blut

¹ Das Instrumentarium ist bei der Firma Kirurgiska Instrument-Fabriks-Aktiebolaget (Kifa) Stockholm erhältlich. Es braucht kein besonderes Gestell für die Aufstellung der Röhren angeschafft zu werden, wenn ein solches für die Westergrensche Methode vorhanden ist, da dieses mit einem Holzabsatz ergänzt werden kann, wodurch der Fuss des Gestells höher wird (siehe Figur). Bei Bestellung wolle man angeben, ob die Stelle, für welche der Holzabsatz bestimmt ist, aus Holz oder Metall gefertigt ist (die Konstruktion ist je nach dem Material etwas verschieden).

bis an das Zeichen *b* hinaufgesogen und sodann mit dem Zitratropfen gemischt wird. Das erstbeschriebene Verfahren ist jedoch vorzuziehen, da es nicht bedeutungslos ist, dass die Zitratlösung vor dem Blut in die Röhre hinaufläuft und deren Wände anfeuchtet.

Derselbe Schnitt ist sehr gut für gewisse andere Blutproben verwendbar (Hgl., Leukozyten), aber das Blut für die Senkungsprobe soll zuerst genommen werden, da man sonst oft eine Koagulation erhält. Dasselbe ist der Fall, wenn die erste Senkungsprobe aus irgendeinem Grunde missglücken sollte. Hat man dann eine neue zu nehmen, so soll dies von einem frischen Schnitt aus geschehen.

Die Ablesung bereitet keine grösseren Schwierigkeiten als bei Methoden mit gröberen Röhren. Bei hohen Senkungsreaktionen zeigen beide Methoden mitunter eine etwas unscharfe Grenze. Die Ablesung wird nach 1 Stunde vorgenommen, eventuell schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde.

Vergleich zwischen der Westergrenschen Methode und der Mikromethode.¹

Die Untersuchung soll zweierlei klarlegen: Die Schärfe der Methoden (d. h. die Bedeutung der zufälligen Fehler) und das Vorkommen von ev. systematischen Unterschieden zwischen den Methoden.

Zur Ermittlung der Schärfe der Mikromethode bediente ich mich desselben Vorgehens wie WESTERGEN, um möglichst vergleichbare Ziffern zu erhalten. Ich bestimmte also die Differenz zwischen den Doppelbestimmungen (1134 an der Zahl). Das Blut für die beiden Proben dieser Doppelbestimmungen wurde zwei verschiedenen Fingern entnommen.

Das Resultat ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Die in Klammern stehenden Ziffern geben die entsprechenden Prozentzahlen WESTERGENS an.

¹ Herrn Dozenten G. Dahlberg, Uppsala, erlaube ich mir meinen herzlichen Dank für seine Ratschläge und Anleitungen bei der statistischen Bearbeitung des Materials auszusprechen.

Tabelle 1.

Zahl der Fälle	S. R. 1 Std.	Differenz zwischen Doppelbestimmungen					
		höchstens 1 mm	2 mm	3—4 mm	5—6 mm	7—8 mm	9—12 mm
107	I. unter 8 mm	93 % (98)	6 % (2)	1 % (—)			
562	II. 8—30 mm	60 % (70)	20 % (17)	14 % (9)	5 % (4)	1 % (—)	
465	III. über 30 mm	49 % (28)	20 % (25)	20 % (25)	9 % (15)	2 % (5)	— (2)

Ein Vergleich zwischen den Westergrenschens und meinen Ziffern ergibt ja, dass ziemlich gute Übereinstimmung herrscht. Die bestehenden Unterschiede können verschiedene Ursachen haben. Vor allem können die Differenzen zum mindesten teilweise durch Zufall bedingt sein. Es sei daran erinnert, dass WESTERGRENS Material nur 280 Fälle umfasst, weshalb die Mittelfehler dieser Prozentziffern verhältnismässig gross sein müssen. Ferner sei darauf hingewiesen, dass Unterschiede zwischen den Prozentziffern durch Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des Materials bedingt sein können. Da W. nicht mitteilt, wie sein Material zusammengesetzt ist, und in welchem Masse die Durchschnittszahlen seiner Klassen den Mittelpunkten der Klassen entsprechen, kann in diesem Punkte kein Vergleich vorgenommen werden. Ich will nur im Vorbeigehen bemerken, dass die Verteilung in meinem Material jedenfalls nicht derart ist, dass die Mittelzahlen meiner Klassen genau dem Klassenmittel entsprechen (die wirklichen Klassenmittelzahlen betragen in Gruppe I und II 5,5 resp. 18). In welchem Masse unter solchen Verhältnissen zwischen der von mir angewendeten und der Westergrenschens Methode ein wirklicher Unterschied in der Schärfe vorliegt, kann durch diesen Vergleich, der nur dazu bestimmt ist, eine allgemeine Orientierung über den Charakter der Methoden zu geben, nicht entschieden werden.

Tabelle 2.

S. R. nach Westergren	Die Mikromethode		
	N	σ	V
4	25	0,6	14,3
5	36	0,9	15,6
6	57	0,9	13,9
7	51	1,2	15,6
8	57	1,3	14,6
9	77	1,3	12,7
10	64	1,6	14,5
11	59	1,6	13,2
12	62	2,0	15,1
13	61	2,0	14,3
14	57	1,9	12,3
15	56	1,9	11,3
16	50	2,1	12,1
17	56	2,7	14,3
18	40	2,8	14,7
19	36	2,6	12,7
20	46	2,4	11,1
21	24	3,2	13,6
22	32	2,5	11,5
23	32	2,9	11,6
24	40	3,1	12,4
25	27	3,0	11,1
26	31	2,9	10,7
27	38	3,2	11,4
28	42	3,2	10,9
29	34	2,7	9,1
30	26	2,7	9,0

N = Anzahl der Vergleichswerte. σ = Dispersion. V = Variationskoeffizient.

Ich will nun versuchen, die Verschiedenheiten der Methoden festzustellen, und behandle zuerst die Bedeutung der zufälligen Fehler.

Tabelle 2 zeigt für jede einzelne Senkungszahl nach der Westergrenschen Methode zwischen 4 und 30 mm die Anzahl der Vergleichswerte mit der Mikromethode. Unter 4 mm liegen zu wenige Bestimmungen vor, um eine Ausrechnung von Dispersion und Variationskoeffizient vorzunehmen.

Der Vergleich wird also der Gruppe II der Tabelle 1 gelten. Berechnet man σ entsprechend den von W. angegebenen Prozentziffern, so erhält man die Zahl 1,9 mm. An der Hand der für die Mikromethode geltenden Dispersionen für die Senkungszahlen zwischen 8 und 30 mm kann man folgende Schlüsse ziehen. Wenn W:s Ziffern ein Material betreffen, bei welchem die Bestimmungen um die untere Grenze (8 mm) angehäuft sind, so würde Sigma für die Mikromethode kleiner sein. Im besten denkbaren Fall wäre das Verhältnis zwischen den Dispersionen 1,3:1,9. Die entgegengesetzte Möglichkeit, dass W:s Material aus Senkungsreaktionen besteht, die an der oberen Grenze (30 mm) gelegen sind, würde mitsichbringen, dass die Dispersion für W:s Methode kleiner wird als für die Mikromethode. Das schlechteste denkbare Verhältnis zwischen den Dispersionen wäre dann 3,2:1,9. Nach annähernder Schätzung ist zu erwarten, dass die Verhältniszahl unter 3:2 liegen wird.

Für Gruppe III können keine entsprechenden Berechnungen ausgeführt werden. Aus Tabelle 1 geht hervor, dass in Gruppe III ein Umschwung stattgefunden hat, so dass sich die Ziffern der Mikromethode viel günstiger erweisen als diejenigen W:s. Dies ist nur ein Ausdruck für die früher eintretende Hemmung der Sedimentierung bei der Mikromethode, deren Blutsäule nur halb so gross ist wie diejenige bei der Makromethode. Die Hemmung verkleinert die Differenzen. Aus den Dispersionen geht hervor, dass die Hemmung sich für die Mikromethode erst bei 30 mm geltend zu machen beginnt.

Aus der Tabelle 2 ist auch ersichtlich, dass der Variationskoeffizient nach der Mikromethode bis zu 29 mm (nach W:s

Tabelle 3.

S. R. nach Westergren	Die Mikromethode		
	N	M	D
1	10	1,0	0,0
2	12	2,0	0,0
3	13	3,2	0,2
4	25	$4,4 \pm 0,13$	0,4
5	36	$5,7 \pm 0,15$	0,7
6	57	$6,6 \pm 0,11$	0,6
7	51	$7,7 \pm 0,17$	0,7
8	57	$8,9 \pm 0,18$	0,9
9	77	$10,0 \pm 0,14$	1,0
10	64	$11,0 \pm 0,20$	1,0
11	59	$12,1 \pm 0,21$	1,1
12	62	$13,2 \pm 0,27$	1,2
13	61	$14,0 \pm 0,26$	1,0
14	57	$15,2 \pm 0,25$	1,2
15	56	$16,8 \pm 0,25$	1,8
16	50	$17,1 \pm 0,29$	1,1
17	56	$18,9 \pm 0,36$	1,9
18	40	$19,0 \pm 0,44$	1,0
19	36	$20,5 \pm 0,44$	1,5
20	46	$21,7 \pm 0,36$	1,7
21	24	$22,0 \pm 0,65$	1,0
22	32	$23,5 \pm 0,44$	1,5
23	32	$24,5 \pm 0,50$	1,5
24	40	$25,1 \pm 0,49$	1,1
25	33	$27,0 \pm 0,52$	2,0
26	31	$27,4 \pm 0,52$	1,4
27	38	$28,9 \pm 0,53$	1,9
28	42	$29,3 \pm 0,49$	1,3
29	34	$29,9 \pm 0,53$	0,9
30	26	$30,3 \pm 0,52$	0,3
31	21	$32,4 \pm 0,50$	1,4
32	22	$32,9 \pm 0,47$	0,9
33	29	$33,9 \pm 0,57$	0,9
34	14	$33,6 \pm 0,75$	-0,4
35	—	34,4	-0,6

N = Anzahl der Vergleichswerte. M = Durchschnittszahl. D = Differenz.

bis zu 28 mm) fast konstant ist (11—15). Sodann sinkt der Koeffizient zufolge der verringerten Dispersion.

Die nächste Frage, die behandelt werden sollte, war das Vorkommen eventueller systematischer Unterschiede zwischen den Methoden. Der ausgeführte Vergleich umfasst 1,035 Senkungsreaktionen nach W:s Methode und für jede solche zwei nach der Mikromethode (einige wenige Male nur eine). Wenn man das ganze Material eines Krankenhauses verwendet, entsteht leicht eine zufällige Anhäufung von Senkungsreaktionen in gewissen Werten. Diesem Umstande versuchte ich möglichst entgegenzuarbeiten. Über 35 mm sind die Bestimmungen jedoch nicht so zahlreich, dass ich Berechnungen für jede einzelne Senkungszahl ausführte, was auch überflüssig ist. Das Resultat ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

In der Tabelle findet man für jede einzelne Senkungszahl nach W. bis zu 34 mm die Durchschnittszahlen der Werte nach der Mikromethode. Für 35 mm ist die entsprechende Ziffer auf dieselbe Weise wie für höhere Werte berechnet (siehe unten). Von 3 mm ab bis zu 33 mm liegen sämtliche Werte der Mikroreaktion über den entsprechenden nach der Makromethode. Zwischen 33 und 35 mm kreuzen sich die beiden Kurven der 1-Stunden-Werte (siehe Fig. 3). Ferner geht aus der vierten Kolonne der Tabelle hervor, dass die Differenz zwischen den Ziffern der Mikro- und Makroreaktion mit steigender Senkungszahl grösser wird. Bei 10 mm beträgt die Abweichung ungefähr 1 mm, bei 25 ungefähr 2 mm.

Trotzdem sich die Hemmung bei Benützung der Mikromethode, wie früher gezeigt wurde, von ungefähr 30 mm an geltend zu machen beginnt, bleiben die Ziffern der beiden Methoden bis ungefähr 35 mm einander nahe, weil die Mikromethode die Tendenz zeigt, höhere Werte zu geben.

Zur Berechnung der den höheren Senkungszahlen nach W. entsprechenden Ziffern der Mikromethode verfuhr ich auf andere Weise. Der Wert nach der Mikromethode, der beispielsweise 50 mm nach W. entspricht, wurde so bestimmt, dass die Mittelzahl für alle nach W:s Methode gefundenen Werte der Gruppe 45—55 mm ausgerechnet wurde. Die bei

der Mikroreaktion erhaltenen Zahlen, die den Werten dieser Gruppe entsprechen, wurden ebenso behandelt. Um die dazwischenliegenden Werte zu erhalten, wurde geradlinig interpoliert, was zufriedenstellende Resultate geben dürfte.

Die Hemmung macht sich mit steigenden Werten immer stärker geltend. Man muss deshalb annehmen, dass die den höheren Senkungszahlen nach W. entsprechenden, mit der Mikromethode bestimmten Werte nach unten eine freie Möglichkeit zu Variabilität haben, nach oben aber eine begrenzte. Es dürfte also eine asymmetrische Verteilung der Werte entstehen. Der Variationskoeffizient wird bei höheren Werten irreführend, weil Sigma zu einer gewissen Steigerung der Senkung in Beziehung gebracht werden soll, die nach W.'s Methode gross ist, aber klein, wenn die Werte mit der Mikromethode gemessen werden.

Aus der Untersuchung geht hervor, dass ein systematischer Unterschied zwischen den beiden Methoden besteht. An Werten bis 35 mm ist er praktisch genommen unwesentlich. Wenn es sich um höhere Senkungsreaktionen handelt, wird die Abweichung grösser. Behufs der Korrektur sei auf die unten folgenden Tabellen hingewiesen.

Von Interesse ist indes, dass die Senkung in diesen Kapillarröhrchen, wie die Untersuchung zeigt, rascher vorsichgeht als in gröberen Röhren. Ich bin also zum selben Resultat gekommen wie mehrere von den früher erwähnten Verfassern. Nach W. würden, wie im obigen erwähnt worden ist, schmalere Röhren geringere Senkungsgeschwindigkeit verursachen — was auch ich konstatierte —, wenn Vergleiche mit Blut, das von einem und demselben Individuum in derselben Art entnommen wurde, ausgeführt werden. Die Ursache dafür, dass das Verhalten sich so ändert, muss darin liegen, dass für die Mikroreaktion Blut vom Finger verwendet wird. Ob die Wirkung dieses Umstandes wiederum ganz oder teilweise auf der verschiedenen Beschaffenheit des kapillaren und vernösen Blutes oder auf der verschiedenen Art der Probeentnahme beruht, will ich dahingestellt sein lassen.

Die Tendenz zu höheren Werten tritt für die Halbstun-

denwerte noch deutlicher hervor, wobei die Ziffern der beiden Methoden einander länger nahebleiben. Die nachstehenden Kurven illustrieren dieses Verhalten. W. hat für gewisse 1-Stunden-Ziffern Mittelzahlen für die betreffenden Halbstundenwerte angegeben, und für die letzteren habe ich die entsprechenden Werte der Mikroreaktion berechnet.

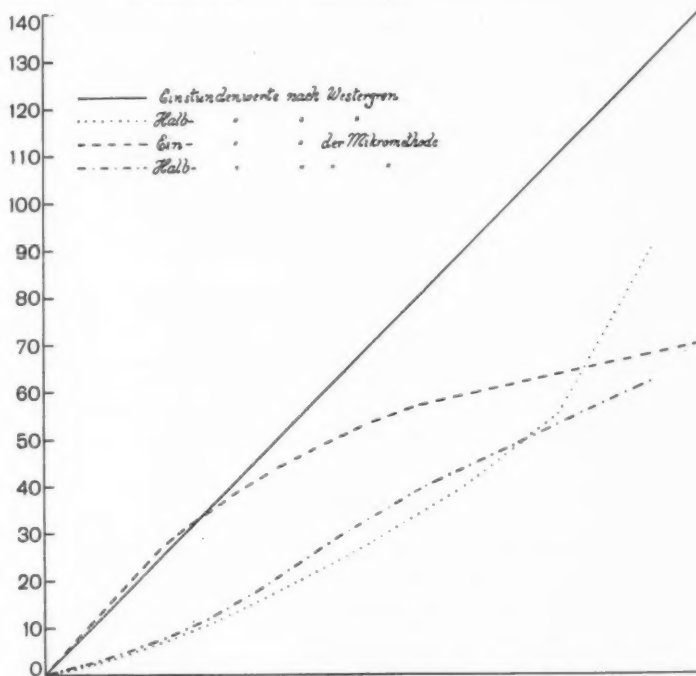


Fig. 3.

An der Hand der oben ausgeführten Berechnungen sind schliesslich zwei Tabellen zusammengestellt. Die erste zeigt die Normal- und die Grenzwerte, die zweite die einander entsprechenden Ein-Stunden-Werte der beiden Methoden.

Tabelle 4.

	Nach Westergren	Nach der Mikromethode
<i>Normalwerte:</i> Männer	1-3	1-3
Frauen (Kinder)	4-7	4-8
<i>Grenzwerte:</i> Männer	4-7	4-8
Frauen	8-11	9-12

Tabelle 5.

S. R. nach Westergren	S. R. nach der Mikromethode
0-35	0-35
35-50	35-45
50-60	45-50
60-75	50-55
75-95	55-60
> 95	> 60

Zusammenfassung.

Der Verfasser gibt für die Senkungsreaktion eine Mikromethode an, die technisch verhältnismässig einfach und zur Benutzung in Fällen bestimmt ist, wo die Standardmethode nach Westergren nicht verwendbar ist, also bei Säuglingen und kleinen Kindern, erwachsenen Individuen mit dicker Fettschicht u. s. w. Untersuchung der Bedeutung der zufälligen Fehler ergibt, dass das Verhältnis zwischen den Dispersionen der Westergrenschen Methode und der Mikromethode annähernd geschätzt unter 3:2 liegt. Verf. beschreibt den systematischen Unterschied zwischen den Methoden. Bis 35 mm bleiben die Einstundenwerte einander nahe, abgesehen davon, dass die Werte der Mikromethode unter dieser Grenze 1-2 mm höherliegen, was praktisch genommen unwesentlich ist. Über

35 mm gibt die Mikromethode infolge ihrer halb so hohen Blutsäule niedrigere Werte. Wie die Werte der Reaktionen einander entsprechen, ist schliesslich in Kurven und tabellarischer Form dargestellt.

Literaturverzeichnis.

- BURGER, Ned. Tijdschr. Gen., II, 1930.
FÄHRAEUS, Acta med. scand., 55, 1921, Physiol. Reviews, 9, 1929.
GRAGERT, Klin. Wochenschr., 51, 1925, Zentralbl. f. Gyn., 34, 1925.
KATZ und LEFFKOWITZ, Erg. d. inn. Med., 33, 1928.
KOWARSKI, Klin. Wochenschr., 10, 1932.
LANDAU, Svenska Läkartidningen, 27, 1932.
LANGER und SCHMIDT, Zeitschr. f. Kinderh., 41, 1926.
LINDSTEDT, Svenska Läkartidningen, 25, 1928.
LINZENMEIER, Zentralbl. f. Gyn., 15, 1924, Ber. ü. d. ges. Gyn. u. Geburtsh., 1926, Biol. u. Path. d. Weibes, V. 1927.
MÜLLER-SCHEVEN, Deutsche med. Wochenschr., 1896, 1926.
NORDENTOFT, Ugeskrift for Læger, 28, 1932.
WAIL, Jahrbuch für Kinderh., 115, 1927.
WESTERGREN, Erg. d. inn. Med., 26, 1924.
-

GÜRTELROSE UND WINDPOCKEN.

Von

CURT GYLLENSWÄRD, Dr. Med.

Obwohl jetzt bald 50 Jahre vergangen sind seit BÓKAY die Frage zur Diskussion aufgenommen hat von einem eventuellen Zusammenhang zwischen Gürtelrose und Windpocken ist man sich darüber noch nicht einig, ob ein solcher Zusammenhang überhaupt jemals existiert, geschweige denn deren eventueller Art. So extreme Gegenteile wie einerseits die Ansicht einer möglichen vollkommenen etiologischen Identität, andererseits ein absolutes Verleugnen jeden Zusammenhanges (COMBY) sind also fortwährend zu finden. Unter solchen Umständen scheint es von einem gewissen Interesse zu sein, dass Krankenfälle, die zur Beleuchtung der Frage dienen können, publiziert werden, ganz besonders da solche Fälle wenn auch nicht ganz selten, doch nicht alltäglich zu sehen sind.

Wie bekannt, ist die Gürtelrose und die Windpocken in vier verschiedenen Kombinationen beobachtet worden, nämlich

A. Herpes Zoster und Varizellae bei verschiedenen Individuen

1. Primärfälle von Herpes Zoster, Sekundärfälle von Varizellae,
2. Primärfälle von Varizellae, Sekundärfälle von Herpes Zoster,
3. wechselweise Herpes Zoster und Varizellae wie z. B. Herpes Zoster—Varizellae—Varizellae—Herpes Zoster (MAYERHOFFER) oder Varizellae—Herpes Zoster—Varizellae (FEER),

B. 4. Herpes Zoster und Varizellae gleichzeitig bei einem und demselben Kranken.

A 1 ist die von BÓKAY zuerst beschriebene und bei weitem am meistem vorkommende Kombination, umfassend ungefähr $\frac{2}{3}$ von den jetzt zwischen 200 und 300 in der Literatur mitgeteilten Fällen. Zu dieser Gruppe sind zwei hier geschilderte Fälle von Gürtelrose und Windpocken zu führen, die ich in meiner Privatpraxis beobachtet habe.

I. 1928 $\frac{29}{6}$ erkrankt ein Familienvater, 36 Jahr alt, der soviel man weiss Varizellae nicht durchgemacht hatte, mit Fieber und schweren neuralgischen Beschwerden in der linken Supra-orbitalregion. In wenigen Tagen entwickelte sich ein typischer Herpes Zoster ophtalmicus mit zahlreichen Herpeseffloreszenzen und starker Tendenz zu nekrotisieren. Der Herpes ist um $\frac{1}{7}$ herum voll entwickelt.

Ein 6jähriger Sohn ist $\frac{28}{5}$ mit Pneumonie erkrankt, bekommt $\frac{4}{6}$ Peritonitis und wird in ein Krankenhaus (für hauptsächlich ältere Menschen) geführt, wo er bis $\frac{18}{6}$ gepflegt wird. (Wegen seines schlechten Allgemeinzustandes nicht operiert). Danach wird er nach Hause überführt und kommt nicht aus dem Bett, abgesehen von einem poliklinischen Besuche $\frac{2}{7}$ per Auto in dasselbe Krankenhaus wie vorher um nachuntersucht zu werden, wo er aber nicht mit anderen Personen zusammengetroffen ist als mit Krankenpflegern. $\frac{6}{7}$ erkrankte er an Appendicitis acuta, wird wiederum in dasselbe Krankenhaus wie vorher geführt, einer Operation unterzogen und $\frac{14}{7}$ geheilt nach Hause entlassen. Keine Varizellae-fälle sind in dem Krankenhaus während dieser ganzen Zeit angetroffen und das Kind hat, abgesehen während des Krankenhausaufenthaltes, von Ende Mai bis er an Varizellae erkrankte, keine Behrührung mit anderen Kindern gehabt als mit seinen beiden Geschwistern resp. 8 und 3 Jahre alt. $\frac{17}{7}$ erkrankt das Kind an typischen Varizellae und $\frac{1}{8}$ erkranken beide seine Geschwister auf einmal gleichfalls an Varizellae. Keines von den Kindern hatte früher Varizellae durchgemacht. Das zuerst erkrankte Kind war während seines Aufenthaltes zu Hause in demselben Zimmer gelegen wie der herpeskranke Vater und war in inniger Berührung mit diesem gewesen. Die beiden übrigen Geschwister wohnten in einem anderen Zimmer, die ohne direkte Verbindung mit dem Krankenzimmer war, und wurden absichtlich von dem Vater getrennt um ihn nicht zu stören. Die einzige übrigbleibende Person des Haushaltes, die Mutter der

Familie, hatte als Kind Varizellae durchgemacht und erkrankte weder an Varizellae noch an Herpes Zoster.

II. 1931. Eine 63jährige Dame, die soviel sie weiss, Varizellae nicht durchgemacht hat, erkrankte $10/12$ an Herpes Zoster cervicalis. Hatte während der letzten Zeit keine Arzneimittel genommen. Temperatur subfebril. Am 17. Tage danach, $26/12$, erkrankte eine $4\frac{1}{2}$ jähr alte Nichte, welche seit den allerersten Tagen des Monats in der Familie wohnte, an Varizellae. Das Mädchen hat vorher Varizellae nicht durchgemacht, ist soviel man weiss nicht in Berührung mit varizellaeverdächtigen Personen gewesen, ist das einzige Kind und ist während wenigstens der letzten Monate mit keinen anderen Kindern in Berührung gewesen als mit einem Spielkamerad, der am selben Tag, als sie erkrankte, sie besucht hatte. Dieser Spielkamerad erkrankte am 17. Tage danach mit Varizellae. Einer seiner Geschwister aber, die den Patient nicht besucht hatte, erst weitere 17 Tagen später.

Im ersten Falle erkrankte also ein Mann mittleren Alters an Herpes Zoster. 3(—4) Wochen später erkrankte eines seiner Kinder an Varizellae und 14 Tagen später die beiden Geschwister dieses Kindes gleichfalls an Varizellae. Andere Windpockenansteckungen scheinen hinsichtlich mehrerer zusammen-treffender Umstände ausgeschlossen zu sein, dieses mit einer Sicherheit, die selten vorhanden ist, wenn es sich um Kinder handelt.

Bemerkenswert ist, dass nicht alle drei Geschwister gleichzeitig an Varizellae erkrankten. Die Ursache kann teils darin zu suchen sein, dass die Intimität mit dem Vater-Keimüber-träger, die vorhanden war, so eine ganz andersartige gewesen ist, teils in einer, wie es scheint, durchgehendes sehr geringen Ansteckungsfähigkeit des Herpes Zoster. Dieser Umstand unterstützt auch die Annahme, dass die Varizellenkeime nicht von aussen gekommen sind. Sonst würde die Wahrscheinlichkeit vernünftiger Weise viel mehr dafür sprechen, dass die zwei zuletzt Erkrankten, bis dann gesunden Geschwister, die bisher unbehindert mit ihrer Umgebung verkehrt hatten, zuerst erkrankt wären.

In dem zweiten Falle erkrankte eine ältere Dame mit Gürtelrose und 17 Tage später ein kleines Mädchen in der

Familie mit Windpocken, das letztere so viel man weiss ohne mit Varizellae von aussen angesteckt worden zu sein.

In beiden Fällen treten also im Anschluss an einen Herpes Zosterfall Fälle von Varizellae in der Umgebung auf, an einem Zeitpunkt, der ungefähr mit dem Ausgang der Inkubationszeit der Varizellae zusammenfällt und ohne nachweisbare Windpockeninfektion anderwärts. In beiden Fällen geben die varizellae-kranken Veranlassung zu neuen Varizellae-fällen. Eine traumatische oder toxische Ätiologie des Herpes Zoster scheint ausgeschlossen. Schwerlich kann man unter solchen Umständen den Gedanken entgehen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Krankheiten besteht und zwar zunächst der Art, dass das Virus in beiden Fällen ein und dasselbe gewesen ist, nämlich Varizellae-virus. Herpes Zoster würde dann Primärfall, die Varizellae resp. Sekundär- und Tertiärfall und die Gürtelrose von dem Typus, die gewöhnlich Herpes Zoster varicellösus genannt worden ist, gewesen sein.

Liegt ein solcher Zusammenhang vor, entsteht die Frage, warum der Keim in einigen Fällen zu Herpes Zoster, in anderen Fällen zu Varizellae Veranlassung giebt, mit in so vielen Hinsichten von einander abweichenden Eigenschaften. Auf dieses sehr verwickelte Problem soll hier nicht weiter eingegangen werden, am wenigsten da die Voraussetzungen einer Diskussion ziemlich problematisch erscheinen, solange die Natur des Virus nicht sicher festgestellt worden ist. Nur so viel mag gesagt werden, dass die Frage nach der Möglichkeit einer hierfür eventuell erforderlichen Modifikation des Keimes nunmehr in ein viel günstigeres Licht steht als früher, und zwar wegen der grossen Fortschritte der bakteriologischen Forschung in der letzten Zeit.

Zusammenfassung.

Zwei Fälle von Herpes Zoster mit nachfolgenden Varizellae-fällen in der Umgebung werden beschrieben, beide Fälle

mit der Folgenreihe Herpes Zoster—Varizellae—Varizellae.
Die Herpes Zoster Fälle betrafen ältere Personen, die Vari-
zellae betrafen Kinder.

Literatur.

- FEER, Schweiz. med. Wochschr. 1920, S. 41.
MAYERHOFFER, Klin. Wochschr. 1923, S. 769.
Übrigens siehe:
BÓKAY, Jabrb. Kinderhk. 1928, Bd. 119, S. 127.
WALLGREN, Acta ped. 1928, Bd. 8, S. 241.
-

Über hereditäre multiple Exostosen.¹

Von

OLUF ANDERSEN.

Da wir in Dronning Louises Børnehospital unlängst einen Fall von multiplen Exostosen gehabt haben, mag es gerechtfertigt sein, ein Paar Bemerkungen über dies Leiden zu machen, und zwar umso mehr, als es recht selten vorkommt. In Dänemark ist diese Krankheit meines Wissens früher nur von sieben Verfassern beschrieben worden, nämlich von RAVN 1891, von FRIIS 1891, DIGE 1892, VALDEMAR POULSEN 1913, KJAERGAARD 1914, BETTY AGERHOLM 1918 und von ØSTERGAARD 1925.

In der Literatur sind einer deutschen Angabe aus dem Jahre 1931 zufolge insgesamt nur 40 Familien beschrieben, in denen die Krankheit vorkommt.

In Dronning Louises Børnehospital haben mit diesem Leiden nur die 2 Patienten Aufnahme gefunden, deren Krankheitsgeschichte hier geschildert werden soll; vorab soll aber mitgeteilt werden, was man von der Krankheit weiss. Sie wird, wie schon der Name andeutet, charakterisiert als multipel auftretende knochige oder knorplige, von den Knochen ausgehende und auf erblicher Basis entstandene Geschwülste.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um zwei Arten von Knochengeschwülsten, *Exostosen* und *Chondromen*. Bei den Exostosen unterscheidet man bekanntlich, je nachdem die knorperl- oder bindegewebspräformiert sind, zwischen cartila-

¹ In »Dansk pædiatrisk Selskab« in etwas anderer Form mitgeteilt.

ginären und fibrösen und bei den Chondromen zwischen Eochondromen und Enchondromen. Bei dieser Krankheit stossen wir auf cartilaginäre Exostosen und Enchondrome. Die Enchondrome gehen mitunter mit den Exostosen einher und werden auf dieselbe Weise vererbt wie diese. Es kann z. B. vorkommen, dass ein Individuum Exostosen hat, dessen Nachkommenschaft aber an Enchondromen leidet und umgekehrt. Die Annahme ist deshalb gestattet, dass die beiden Leiden die nämliche Ursache haben, dass sie mit anderen Worten nichts weiter sind als verschiedene Ausschläge ein und derselben Krankheit.

Die *Exostosen* bestehen grösstenteils im Inneren aus Spongiosa, danach aus Compacta, die mit einer kleinen Knorpelschicht und Periost bekleidet ist. Das Wachstum erfolgt teils vom Periost und teils vom Knorpel aus mit nachheriger endochondraler Verknöcherung. Der Exostose sitzt mitunter eine kleine Bursa auf. Die Exostosen sitzen in der Regel rings um die Epiphysenlinien und, da sie knorpelpräformiert sind, nur auf knorpelpräformierten Knochen, besonders auf den langen Röhrenknochen. Die bindegewebspräformierten Knochen, Gesichtsknochen, Theca usw., sind nie Sitz cartilaginärer Exostosen, dagegen werden solche hin und wieder am Schlüsselbein, das ja teilweise knorpelpräformiert ist, angetroffen.

Die *Enchondrome* bestehen hauptsächlich aus hyalinem, von Perichondrium umgebenem Knorpel. Ab und zu neigen sie zu Verkalkung und Verknöcherung, zentrale Enchondrome sind z. B. oft von einer Knochenschale umgeben. Im Gegensatz zu den Exostosen finden die Enchondrome sich besonders an den kurzen Röhrenknochen und sind in der Regel gering an Zahl.

Form und Grösse der Exostosen sind sehr abwechselnd, bald sind sie ganz klein, bald breit, massiv, unregelmässig gestaltet, oder lang, zapfenförmig, mitunter sind es sporenförmige Gebilde mit der Spitze der Diaphyse zugekehrt, was sicher auf rein mechanische Verhältnisse zurückzuführen ist.

Der Knochen, von dem die Intumeszenzen ausgehen, hat röntgenologisch oft ein abnormes Aussehen. Teils ist die Rinde oft erheblich dünner und an der Stelle, wo die Exostose

sitzt, gleichsam zerfasert, teils ist die Spongiosastruktur lockerer als normal. An Stellen, wo der Prozess besonders heftig gewesen ist, fehlen Epiphyse und Epiphysenlinie dem Anschein nach mitunter; man sieht, dass der Knochen kürzer ist als normal und dass das epiphysäre Ende breit, wie aufgetrieben ist, so dass angenommen werden kann, diese Partie sei in Wirklichkeit die deforme Epiphyse.

In Anbetracht der grossen Ausbreitung des Leidens über ein einzelnes Gewebe in Körper muss man sagen, dass die mit der Krankheit einhergehenden Beschwerden erstaunlich geringfügig sind. In der Regel ist nur von leichter Verunstaltung infolge abnormer Knochenwachstumsverhältnisse die Rede, die sich aus dem Sitz der Exostosen an den Epiphysen erklärt. Es können denn auch ernstere Beschwerden entstehen, nämlich wenn ein Gelenk von dem Exostosenwachstum betroffen wird. Gelenkfälle können auch entstehen, wenn einer der paarigen Knochen nicht so stark wächst wie der andere; dies geschieht am häufigsten mit der Ulna, weil ihr distales Ende durch Exostosenwachstum zerstört ist. Infolgedessen wird der Radius zu lang und verschiebt sich proximal, so dass eine Luxation des Capitulum radii erfolgt. Dass ein Knochen länger wird als normal kommt seltener vor.

Die Exostosen verursachen mitunter Schmerzen, teils den Gelenkschmerzen unerwachsener Kinder ähnliche (Kreislaufstörungen in der Umgebung der Exostose?), teils durch Druck auf Nerven hervorgerufene, Schmerzen. In letzterem Falle begegnet man, obwohl selten, Paresen, und noch seltener können die Exostosen durch Druck auf lebenswichtige Organe lebensgefährlich werden.

Als überaus selten können auch die von BETTY AGERHOLM berichteten Fälle von Fieberzuständen, die den Exostosen entsprechend von Röte der Haut und Schmerzen begleitet sind, sowie diejenigen Fälle genannt werden, wo die an der Innenseite der Rippen befindlichen Exostosen Reibegeräusche verursachen.

Das Wachstum der Exostosen dauert in der Regel ebenso lange wie die Wachstumsperiode und hört damit auf. Nur

die Enchondrome können während der ganzen Lebensdauer fortfahren zu wachsen und sich bösartig verändern. Hin und wieder beobachtet man nach der Pubertät einen Schwund der Exostosen, wie z. B. bei dem einen der beiden Patienten, von denen im folgenden die Rede sein wird. Es versteht sich von selbst, dass man bei der Beurteilung des Wachstums der Exostosen der Dicke der Fettschicht sowie der Entwicklung der Muskulatur bei den verschiedenen Untersuchungen Rechnung tragen muss.

Es geht mit den Exostosen ebenso wie mit anderen Leiden: der Kranke bemerkt sie erst, wenn sie sich durch dass eine oder andere Symptom unangenehm bemerkbar machen. Es kann deshalb nicht wundernehmen, dass die Exostosen oft erst im 2.—3. Lebensjahre und mitunter noch später entdeckt werden, nämlich wenn ihr Wachstum so weit gediehen ist, dass der Kranke entweder beim Gehen oder beim Biegen von Gelenken oder eventuell durch Druck auf Nerven verursachte Schmerzen davon belästigt wird. — Selbstverständlich kann die Aufmerksamkeit der Eltern schon allein durch die Grösse der Exostosen auf das Leiden des Kindes gelenkt werden, und schliesslich dadurch, dass der davon Betroffene stark abmagert, was gerade in dem besagten Alter mitunter geschieht.

Bei Neugeborenen sind verhältnismässig wenig Fälle von Exostosis bekannt; DRESCHER, HUTCHINSON, und einige andere Verfasser berichten jedoch darüber.

In bezug auf den Erbgang sei nur erwähnt, dass man auf Grundlage vieler Untersuchungen, insbesondere derjenigen von LANGENSKJÖLD, glaubt, es handle sich um einen dominanten Erbfaktor.

Ehe ich auf die Hypothesen hinsichtlich der Ätiologie näher eingehe, sollen die beiden Krankheitsgeschichten berichtet werden:

Fall 1. — Viggo A., ein 6jähriger Knabe, wurde im J. 1913 in Dronning Louises Børnehospital aufgenommen. Er war der älteste von 2 Geschwistern. Der Vater stammt aus Schweden, die Mutter ist Dänin. Ein Vetter in Schweden leidet an derselben Krankheit, sonst sind in der Familie keine solchen Fälle

bekannt, insbesondere glaubt man, der Vater habe keine Exostosen.

Bis zu seinem 2. Lebensjahre war der Kranke sehr fett gewesen, seither aber sehr dünn und mager und alle Bemühungen, ihn zu mästen, waren vergeblich. Sonst hat ihm nie etwas gefehlt. Die Exostosen wurden zufällig in seinem 4. Lebensjahre entdeckt und der Kranke wurde auf Grund seines Knochenleidens auf Syphilis verdächtig zur Beobachtung ins Krankenhaus aufgenommen. Zeichen von Syphilis wurden hier nicht nachgewiesen (÷ WaR), dagegen ermittelte man typische multiple Exostosen. Pat. blieb nur 11 Tage im Hospital, abgesehen von der rein klinischen Untersuchung gelangte man deshalb nur bis zur Röntgenphotographierung, die später besprochen werden wird.

Objektiv wurden folgende Befunde erhoben: Pat. war zart und mager; ausser den Exostosen, die am distalen Ende des Radius sowie an beiden Unterextremitäten an den Condyl. tibiae und Condyl. femur. lokalisiert waren, nichts Abnormes. Die Exostosen waren alle ziemlich gross, zwei derselben sporenförmig.

Bei der vor einigen Tagen wiederholten Untersuchung des nunmehr 25jährigen Patienten war der Zustand der nämliche: ein etwas magerer, zarter junger Mann von übrigens gesundem Aussehen. Die Exostosen waren an denselben Stellen zu fühlen wie früher. Der Kranke erklärte, ihr Wachstum hätte in seinem 16—18. Lebensjahre aufgehört; ausserdem berichtete er, einige knochenharte haselnussgrosse Knoten, die sich in seinem 12. Jahre am Rücken des III. und IV. Metakarpus der linken Hand entwickelt hätten, wären gleichzeitig mit dem Aufhören des Wachstums der anderen Knoten verschwunden.

Fall 2. — Die 8jährige Nina L. wurde 1932 in Dronning Louises Børnehospital aufgenommen. Sie ist die älteste von 3 Schwestern. Die zweite starb mit 3 Jahren an akuter Meningitis; bei ihr waren keine Zeichen von Exostosen vorhanden. — Die 2jährige jüngste Schwester ist gesund und weist keine Zeichen von Exostosis auf; auch die Röntgenaufnahme aller Knochen deckt keine beginnende Exostosenbildung auf. Dagegen haben die Mutter und mindestens 5 von deren 19 Geschwistern sowie deren Grossvater väterlicherseits und vielleicht die Mutter an der Krankheit gelitten. Mütterlicherseits ist viel Tuberkulose in der Familie, sonst aber keine krankhaften Dispositionen.

Die Kranke war bis zu ihrem 2. Lebensjahre in gutem Ernährungszustande, eher dick, seither ist sie aber dünn und mager und alle Bemühungen sie zu mästen vergeblich, sie ist immer

etwas müde und ein bisschen kränklich (elend). Ausser ein Paar Kinderkrankheiten hat ihr aber nichts gefehlt.

Von ihrem 3. Jahre an wurde bemerkt, dass sie an verschiedenen Stellen am Rumpf und an den Extremitäten eine Menge Knoten bekam, deren Zahl und Grösse später zunahmen. Von diesem Zeitpunkte an machte sich im Ellbogengelenk auch eine Bewegungseinschränkung bemerkbar, die allmählich zunahm und bei forcierten Bewegungen Schmerzen verursachte.

Da die Kranke seit 1 Monat ziemlich matt und elend gewesen ist und wenig Esslust gezeigt hat, wird sie ins Krankenhaus aufgenommen. Sie klagt letztlich etwas über unbestimmte Schmerzen teils in der rechten Flanke, teils links im Thorax, aber nie den Intumeszenzen entsprechend.

Objektiv werden folgende Befunde erhoben: Pat. ist klein, zart und mager. Sie ist 6 cm kleiner als normal und wiegt nach ihrer Grösse 5 kg zu wenig. Die Haut ist ziemlich stark pigmentiert. Abgesehen von den Exostosen deckt die objektive Untersuchung nichts Abnormes auf, deshalb wird hier nur eine kurze Übersicht über dieselbe gegeben.

Am Schädel, an der Wirbelsäule und am Becken keine Exostosen. Am Thorax findet sich links und rechts, entsprechend dem Übergang zwischen Knorpel und Knochen, an der VI. Rippe eine zapfenförmige Intumeszenz, die rechts am grössten ist. Spin. scap. dextr. trägt eine kleine Exostosis. An beiden Unterextremitäten finden sich, den Condyl. femur. et tibiae entsprechend, wie auch über dem rechten mittleren und etwas unter dem linken lateralen Fussknöchel, recht kräftige Exostosen. Ferner ist der linke Unterschenkel gekrümmt, wobei die Konvexität fibulär ist. Die Krümmung ist allerdings mehr scheinbar und von einer dem Capitulum fibulae aufsitzenden Exostose verursacht. An den Oberextremitäten finden sich Exostosen an der Vorderseite der obersten Teile des rechten Humerus, an der Rückseite des obersten Teiles des linken Humerus sowie am distalen Ende des linken Radius. An der linken Hand ist das äusserste Glied des IV. Fingers verunstaltet, gleichsam aufgetrieben, fast trommelschlägelartig, und der Nagel krallenartig missgebildet. Nach dem Röntgenbild zu urteilen handelt es sich um ein Chondrom. — Der linke Ellbogen ist deform. Am Ellbogengelenk findet sich radial ein knochenharter, kaum walnussgrosser Vorsprung; es handelt sich um das luxurierte Capitulum radii. Die Bewegungen des Ellbogengelenks sind erheblich beschränkt und erzwungene Bewegungen verursachen Schmerzen. Auch der linke Vorderarm ist deform, gekrümmt, mit der Konkavität ulnar. Die Hand ist ulnarflektiert. Die Bewegungen des Handgelenks sind so gut wie unbehindert.

Andere Untersuchungen: Harn mikroskopisch und chemisch normal. PIRQUET +. WaR —. Blutsenkung 10 mm. Serumphosphor und Serulkalk normal. Leitz 75 Proz. Basalstoffwechsel normal. Röntgenphotos von Lungen und Hypophysenlage normal. Die Röntgenbilder von den Exostosen werden später besprochen.

Wir haben hier also einen klassischen Fall von multipler Exostosis vor uns. Pat. hat zahlreiche Exostosen, besonders an den langen Röhrenknochen, und die Krankheit ist in ihrer Familie erblich.

Die Familie, die von der Insel Fünen stammt, scheint mit früher beschriebenen Fällen keine Verbindung zu haben. Da alle Familienmitglieder mit Ausnahme der Patientin und ihrer Eltern auf Fünen wohnen, habe ich keine Gelegenheit gehabt, sie näher zu untersuchen, von der Mutter habe ich aber die folgenden Aufschlüsse erhalten:

Die Familie besteht aus 37 Mitgliedern in 4 Generationen. Es kommen 9 Fällen von multipler Exostosis vor.

Aus Schema I sind die Erbverhältnisse ersichtlich. Die Urgrossmutter hat das Leiden, wie gesagt, vielleicht gehabt. Sie hatte einen knochenharten Auswuchs am Hals, ob es sich dabei aber wirklich um eine Exostosis gehandelt hat, lässt sich natürlich nicht entscheiden. Der Grossvater hat zahlreiche Exostosen, soll sich aber nicht davon belästigt fühlen.

Die dritte Generation ist sehr zahlreich, es sind im ganzen 10 Kinder da; neun davon starben im Säuglingsalter, weshalb man nicht weiss, ob sie Exostosen gehabt haben, und das zehnte, welches im Alter von 23 Jahren starb, hatte keine Exostosen gehabt. Sechs von den zehn Überlebenden sind mehr oder weniger stark mit Exostosen behaftet; die Mutter unserer Pat. hat z. B. sehr viele.

In der letzten Generation sind drei Gruppen Kinder:

Nr. 7, ein Exostotiker, hat 2 Kinder. Das eine Kind ist 6 Wochen und das andere 3 Jahre alt, etwaige Exostosen können also noch so klein sein, dass sie nicht zu fühlen sind.

Nr. 8, Exostotiker, hat 3 Kinder, von denen das älteste unsere Patientin mit den vielen Exostosen ist. Die Schwester weist, wie gesagt, bei der Röntgenaufnahme keine multiplen

Exostosen auf, und von der verstorbenen Schwester glaubt man, sie habe auch keine gehabt.

Bleiben schliesslich die Kinder der gesunden Nr. 10. Keines dieser Kinder hat Exostosen, und jedenfalls vier derselben sind

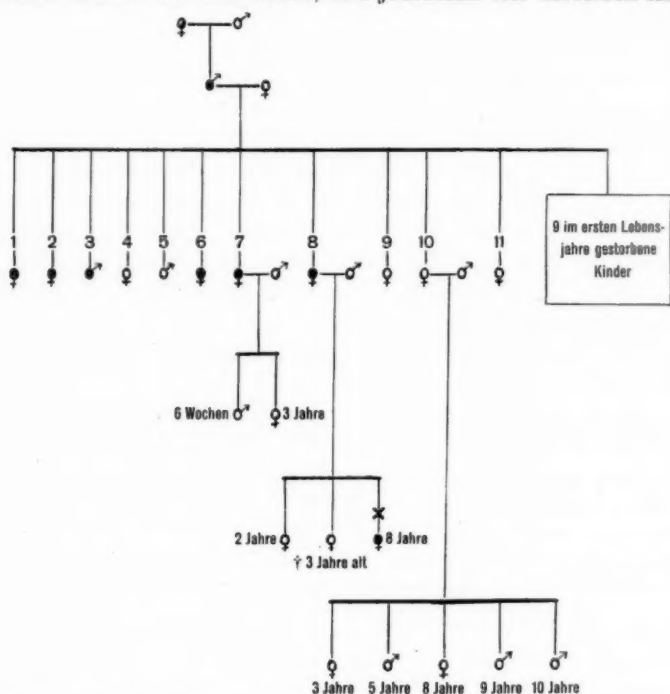


Fig. 1. Die Erbverhältnisse in der Familie des kleinen Mädchens-Nina L's. Nina L. — mit × bezeichnet — ist die Tochter Nr. 8's in der III. Generation. Die schwarzen Symbole bedeuten Exostotiker.

so alt, dass Exostosen, wenn welche vorhanden wären, bemerkt werden müssten.

Wie aus diesen Fällen zu entnehmen ist, werden sowohl Männer wie Frauen davon befallen und ein mit einem gesunden Partner verheirateter Exostosenträger kann sowohl gesunde Kinder wie auch solche mit Exostosen bekommen.

Man sieht ausserdem, dass das gesunde Kind eines Exo-

stosenträgers in der Ehe mit einem gesunden Partner lauter gesunde Kinder bekommt.

In den Erbverhältnissen dieser Familie findet sich demnach nichts, was gegen die Annahme eines einzelnen dominierenden Erbfaktors spräche. Dagegen gibt dies Schema



Fig. 2. Exostosen in der Knieregion. — Fall I, Viggo A.

keinen zuverlässigen Aufschluss über die Häufigkeit der Vererbung des Leidens.

Nach den MENDELSchen Regeln müsste im gegenwärtigen Falle die eine Hälfte der Kinder in der dritten Generation gesund und die andere Hälfte Exostosenträger sein. Wir wissen zwar, dass in der dritten Generation 6 Individuen ergriffen und 5 gesund gewesen sind, da wir aber nichts über die anderen 9 wissen, sind wir ausserstande, Rückschlüsse aus diesen Verhältnissen abzuleiten.

In bezug auf den ersten Fall von Exostosis, Viggo A., vermochte ich nur sehr spärliche Auskunft über die Familie zu erlangen. Das Leiden scheint von der Familie des Vaters, der, wie gesagt, aus Schweden gebürtig ist, zu stammen. Es wird angegeben, der Vater habe keine Exostosen, dagegen soll



Fig. 3. Exostosen in der Knieregion. — Fall II, Nina L.

der Sohn einer seiner Schwestern daran leiden. Wenn dem so ist und die Krankheit, wie es den Anschein hat, vom Vater stammt, so steht das mit der Annahme eines dominanten Erbfaktors ja in Widerstreit. Es ist indessen anzunehmen, dass Exostosen bei einzelnen Individuen so klein und an solchen Stellen befindlich sind, dass sie sich dem Nachweis entziehen.

Was die Röntgenbefunde anbetrifft, so ist zu bemerken, dass die Exostosen, wie zu erwarten war, insbesondere an den langen Röhrenknochen angetroffen werden. Auf den Fig. 2

und 3 gewahrt man die typischen Exostosen in der Umgebung der Knie. Man sieht das vorerwähnte Verhalten, dass die Spitzen der Exostosen den Diaphysen zugekehrt sind.

Am charakteristischsten ist indessen das Aussehen der Ulna. Auf dem Bild von Vorderarm des kleinen Mädchens (Fig. 4) bemerken wir das vorerwähnte scheinbare Fehlen der distalen Epiphyse. Anstatt derselben bildet die Ulna eine unförmige, etwas aufgetriebene Partie, und zwar nicht allein bei Nina L., selbst, sondern auch am Vorderarm ihrer Mutter (Fig. 5); und betrachten wir schliesslich das entsprechende Fig. 6, von Viggo A., so erweist es sich ganz ähnlich, obwohl kaum so ausgeprägt. Es hat fast den Anschein, als ob dies Symptom bei solchen Patienten konstant vorkommt. Auch KJAERGAARD erwähnt es bei dreien seiner vier Patienten. Viele Verfasser (HALIBRÉ, HEBERT, CAZAL) betrachten es denn auch als pathognomonisch für multiple Exostosen.

Bei der Betrachtung dieser Bilder ist auch der ungünstige Einfluss der Ulnaverkürzung zu beachten; aus den Fig. 4 und 5 geht deutlich hervor, dass eine Luxation des Radius, der ausserdem abnorm gekrümmt ist, im Ellebogengelenk stattgefunden hat. Es dürfte demnach keinem Zweifel unterliegen, dass diese Abnormität durch ein mechanisches Missverhältnis zwischen den beiden Knochen auf Grund ihrer überaus verschiedenen Länge entstanden ist.

Schliesslich ist die veränderte Knochenstruktur zu beachten. Besonders charakteristisch ist es, dass die Rinde — z. B. der



Fig. 4. Antibrachiumsin. — Fall II, Nina L.

Ulna — auf den Fig. 4 und 5 stellenweise gleichsam zerfasert ist.

Hinsichtlich der Ätiologie der multiplen Exostosis hat man zahlreiche Hypothesen aufgestellt; unter den wichtigsten sind zu nennen: 1. Traumen, 2. Rachitis, 3. Anomalien in der Epi-



Fig. 5. Antibrachium sin. — Die Mutter
Nina L's.

physenanlage, 4. Konstitutionsanomalien im Perichondrium und Periost, 5. Abspaltung embryonaler Keime und 6. Dyskrinismus.

Dass Traumen ausgeschlossen werden können, ist so einleuchtend, dass sich jegliche nähere Erklärung erübrigt; dagegen glaube ich Grund zu der Annahme zu haben, dass das Wachstum einer Exostosis durch Traumen beschleunigt werden kann; jedenfalls wird mir in der vorgenannten Familie ein Fall berichtet, wo eine Exostosis anscheinend nach einem Trauma entstanden ist. Das dürfte freilich besagen, dass sie danach begonnen hat zu wachsen und infolgedessen bemerkt worden ist.

Rachitis kann als ursächlicher Faktor ebenfalls ausgeschaltet werden, weil viele dieser Patienten weder klinisch noch röntgenologisch jemals Zeichen von Rachitis aufgewiesen haben. Auch mit Hilfe der Mikroskopie wurden Zeichen von Rachitis nicht aufgedeckt (PELSLEUSDEN).

Die Theorie von Anomalien in der Epiphysenanlage erweist sich bei genauerer Untersuchung schon aus dem Grunde als unzureichende Erklärung, dass Exostosen nicht nur in der

Nähe der Epiphysenlinien, sondern auch an anderen Stellen angetroffen werden. Man braucht nur die Fig. 5 zu betrachten, wo eine grosse Exostosis mitten auf der Ulna zu sehen ist.

Hinsichtlich der Theorie von Konstitutionsanomalien im Periost stehen wir auf sichrerer Grundlage, denn ENO MÜLLER ist es gelungen, abnorme Knorpelinseln an zahlreichen Stellen im Periost bei Exostotikern nachzuweisen. Meines Erachtens ist aber weder diese noch die Theorie von abgesprengten embryonalen Keimen hinreichend, und zwar aus dem einfachen Grunde, dass es sich, wie wir gesehen haben, bei multipler Exostosis nicht nur um streng lokalisierte Phänomene handelt. Man sieht im Gegenteil oft, dass die Struktur eines ganzen Knochens sich verändert hat. Es ist eben eher anzunehmen, dass mit der ganzen Knochenanlage etwas nicht in Ordnung ist.

Bleibt schliesslich die Theorie von einer endokrinen Ursache. Mehrere Umstände könnten zugunsten dieser Theorie sprechen, die Sache ist aber verwickelter, als vielfach zugegeben wird.

Das von vielen Verfassern angeführte Argument, Exostotiker seien stets kleine Menschen, ist z. B. kein Beweis. Erstens ist es nicht stichhaltig, weil es auch grosse Menschen mit Exostosen gibt, und zweitens sind Exostotiker gerade klein auf Grund der Exostosen (Abnormitäten in den Epiphysenlinien); ausserdem heiraten solch kleine Menschen, wie LANGENSKJÖLD betont, naturgemäss kleine Personen, und so geraten



Fig. 6. Antibrachium. — Fall II, Viggo A.

wir in einen vollkommenen *Circulus vitiosus*. Dass ein endokrin bedingtes Leiden indessen auch in abnormen Verhältnissen in der Gesamtkonstitution zum Ausdruck kommt, ist wahrscheinlich; deshalb habe ich untersucht, ob sich bei den betreffenden Exostotikern nicht noch anderweitige Abnormalitäten nachweisen liessen.

Wenn wir die beiden Krankheitsgeschichten miteinander vergleichen, bemerken wir, dass beide Patienten in den beiden ersten Lebensjahren dick und fett, danach aber dünn und mager gewesen sind und dass alle Versuche, sie zu mästen, fehlgeschlagen sind. Auf Befragen erfahren wird, dass Ninas Mutter in den ersten zwei Jahren auch dick und fett und seither dünn und mager gewesen ist und dass dies auch bei dreien ihrer an Exostosis leidenden Geschwister der Fall gewesen ist. Zwei der übrigen Geschwister mit Exostosis sind dagegen kräftig, sie haben aber nur spärliche und wenig entwickelte Exostosen und können deshalb nicht als besonders schwer »angegriffen« gelten. Vier von den exostosenfreien Geschwistern sind kräftig und eines ist *stets* zart gewesen.

Ich weiss sehr wohl, dass bei Auskünften aus zweiter Hand Vorsicht geboten ist, aber dennoch scheint etwas in diesen Verhältnissen auf eine Konstitutionsveränderung zu deuten, etwas, das den Gedanken an endokrine Störungen bei diesen Patienten nahelegt.

Dafür spricht eigentlich schon der Verlauf der Exostosen selbst. Dass sie um das Pubertätsalter aufhören zu wachsen, braucht nichts weiter zu besagen als dass ihr Wachstum mit dem des übrigen Knochensystems abnimmt. Der vollständige Schwund von Exostosen in dieser Periode ist dagegen schwerer zu erklären. Es ist gleichsam, als ob der eine oder andere Faktor sich hier regulierend betätigte.

Meines Erachtens ist es zulässig, die besagten Umstände dahin zu deuten, dass auch dyskrine Faktoren mit multipler Exostosis in ursächlichem Zusammenhange stehen. Ich füge jedoch hinzu, dass man die Sache auch von einer anderen Seite betrachten kann, dass z. B. zwei Systeme — das Knochensystem und das eine oder andere endokrine System — zu gleicher

Zeit erkrankt sein können, dass sie beide ein und derselben Noxe unterliegen.

Unsere übrigen Untersuchungen liefern keinerlei Anhaltspunkte, die uns befähigten, ein bestimmtes endokrines Organ als krank zu bezeichnen. Wie gesagt, wurden für Serumkalk, Serumphosphor und Basalstoffwechsel normale Werte ermittelt und durch die Röntgenaufnahme der Epiphysenanlage wurde nichts Abnormes aufgedeckt.

In dieser Verbindung mag erwähnt werden, dass es bald kein endokrines Organ mehr gibt, das nicht schon als Urheber der Krankheit angesehen worden wäre, die allermeisten Angaben aber sind undeutlich und stützen sich oft auf einen einzelnen Fall und eine einzelne Untersuchung. So stellen zwei französische Untersucher (SCHULMANN und BENASSY) z. B. an Hand einer einzigen Kalkbestimmung im Serum (0,128 mg%) fest, eine Parathyreoideaerkrankung sei an multipler Exostosis schuld, und raten deshalb zu partieller Exstirpation der Nebenschilddrüse.

Zum Schluss soll ein nahe verwandtes Leiden noch kurz besprochen werden, nämlich OLLIERS Krankheit, wovon BOJESEN im Jahre 1914 einen Fall berichtete. Es fragt sich nämlich, ob dies Leiden nicht derselben Natur oder gar mit multipler Exostosis identisch ist. Diese Möglichkeit wird denn auch von PELS-LEUSDEN und KJAERGAARD erwähnt. Der von BOJESEN veröffentlichte Fall weist einen Umstand auf, der darauf hinzuweisen scheint, nämlich die verkürzte Ulna. Es wäre interessant zu erfahren, was aus dem von BOJESEN erwähnten Pat. geworden ist, ob die andere Seite in Mitleidenchaft gezogen worden ist und ob sich möglicherweise Exostosen gebildet haben.

Dass ich auf differentialdiagnostische Erwägungen nicht näher eingegangen bin, kommt daher, dass es, wenn man einen Fall von multipler Exostosis vor sich hat, ausser OLLIERS Krankheit eigentlich keine anderen Krankheiten gibt, auf die der Gedanke gelenkt wird, weil das Krankheitsbild der multiplen Exostosis eben allzu gut abgegrenzt und klar gezeichnet ist.

In Bezug auf die Behandlung möchte ich noch anführen,

dass solche, und zwar lediglich eine chirurgische Behandlung, im wesentlichen nur zu instituieren ist, wenn die Exostosen durch ihren Sitz und ihr Wachstum rein mechanische Beschwerden verursachen. Medikamentale Behandlung mit verschiedenen Hormonen ist versucht worden, aber ohne Erfolg.

Zusammenfassung.

Es werden zwei Fälle von multipler Exostosis mitgeteilt, von denen der eine einen jetzt erwachsenen Mann betrifft, welcher als Kind wegen dieser Krankheit in Dronning Louises Bornehospital aufgenommen wurde, und der andere ein 8jähriges Mädchen — Mitglied einer typischen Exostotikerfamilie — welches ebenfalls in dem genannten Hospital Aufnahme fand.

Die pathologische Anatomie der Krankheit und ihr Verlauf werden kurz durchgenommen.

Verschiedene Hypothesen in bezug auf die Ätiologie werden besprochen.

In Einklang mit verschiedenen Verfassern wird die Theorie aufgestellt, dass dyskrine Faktoren bei der Entstehung multipler Exostosis eine Rolle spielen.

Für diese Theorie spricht der Umstand, dass die Exostotiker in den betreffenden Familien bis Ende des 2. Lebensjahres sehr fett waren und seither dünn und mager gewesen sind und dass es sich unmöglich erwiesen hat, sie zu mästen. Ausserdem könnte der völlige Schwund einzelner Exostosen in den Jahren um die Pubertät dafür sprechen, dass endokrine Faktoren für die Wachstumsverhältnisse der Exostosen eine Rolle spielen.

Die Erbverhältnisse werden durchgenommen. Näher bekannt sind nur die Verhältnisse der einen Familie (des kleinen Mädchens). Die Familie besteht aus 37 Mitgliedern in 4 Generationen. Es kommen 9 Fälle von multipler Exostosis vor. Der Erbgang steht mit der Annahme eines einzelnen dominanten Erbfaktors in Einklang.

Die etwaige Verwandtschaft mit OLLIERS Krankheit wird erörtert.

Meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. MONRAD, spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für sein gütiges Interesse während ihrer Ausführung meinen verbindlichsten Dank aus.

Literatur.

- AGERHOLM, BETTY: Hospitalst. 1918, 41 und 42.
 BLOCH, OSCAR: Chirurgien 1912, 3 b, S. 587.
 BOJESEN, AAGE: Hospitalst. 1914, 33 und 34.
 DIGE, O.: Hospitalst. 1892, 40, S. 997.
 FRIIS, A.: Hospitalst. 1891, 51, S. 1273.
 HENNINGER, HERBERT: Deutsche Z. f. Chir. 1931, 232, S. 666.
 KAUFMANN: Path. Anat., S. 933.
 KJAERGAARD S.: Bibl. f. Læger 1914, S. 381. — Hospitalst. 1915, S. 1167 und 1917, S. 295.
 LANGENSKJÖLD: Acta chir. scand. 1925, S. 210.
 PELS-LEUSDEN: Deutsche Z. f. Chir. 1907, 86, S. 434.
 POULSEN, VALDEMAR: Dansk pæd. Selskabs Forh. 1913, S. 190.
 RAVN, EDVARD: Hospitalst. 1891, 47, S. 1185.
 RESCH, ALFRED: Jahrb. f. Kinderheilk. 1920, S. 392.
 SCHULMANN et BENASSY: Bull. de la Soc. française de derm. et syph., März 1932, 39, S. 406.
 VIRCHOW: Berliner klin. W. 1891, S. 1082.
 ØSTERGAARD, RAHBEK: Ugeskrift f. Læger, 1925, S. 795.

Weitere Beobachtungen betreffs Lichtschädigungen.

Von

C. W. HERLITZ, I. JUNDELL, F. WAHLGREN und H. BJERLÖV.

Vorher haben die drei erstgenannten von uns gezeigt, dass alle antirachitisch wirksamen Substanzen (Lebertran, bestrahltes Ergosterin, Eigelb) in *Mengen, die den therapeutisch und prophylaktisch bei Menschen benutzten ungefähr gleichkommen*, bei Tieren mehr weniger schwere, pathologisch-anatomisch nachweisbare, degenerative Herzmuskelschädigungen hervorrufen (Acta pæd., Vol. VIII, 1929). Einer von uns (JUNDELL) hat in Zusammenarbeit mit STENSTRÖM gezeigt, dass dieselben Substanzen, *in Mengen und während einer Dauer gegeben, die in der Therapie vielleicht am öftesten vorkommen*, bei Säuglingen elektrokardiographisch nachweisbare Veränderungen hervorrufen (Acta pæd., Vol. XII, 1931).

Zwei von uns (JUNDELL und BJERLÖV) haben zusammen mit SVEDENIUS geprüft, ob natürliche Sonnenbäder und Quarzlampe nbäder *von einer Intensität, die an und für sich die rachitisheilenden Lichtdosen sicher höchst bedeutend überschreiten*, die aber in der Therapie und Hygiene sehr oft benutzt werden, bei Kindern elektrokardiographisch nachweisbare Herzveränderungen verursachen (Acta pæd., Vol. XIV, 1933). Diese Versuche fielen indessen negativ aus, was die Vermutung gestattet, dass die Distanz zwischen therapeutischen und schädigenden Ultraviolettbestrahlungsdosen gross ist, eventuell grösser als die entsprechende Distanz bei indirekter Ultraviolettbehandlung.

Da diese letztgenannte Untersuchung ein ziemlich knappes Kindermaterial umfasste, welches nur wenig wechselnden Versuchsbedingungen ausgesetzt und ja nur klinisch und elektrokardiographisch untersucht werden konnte, so haben wir durch die nachstehenden Versuche an Tieren die Frage betreffs der Distanz zwischen therapeutischen und schädigenden Ultraviolettstrahlendosen noch ein Mal zur Prüfung aufgenommen.

Als Ultraviolettstrahlenquellen haben wir dabei die von den Holländern E. H. REERINK und A. VAN WIJK konstruierten Langwellen- und Kurzwellen-Lampen benutzt, welche uns von den genannten Forschern in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden. Die REERINK—VAN WIJK'sche Langwellenlampe emittiert Strahlen von den Wellenlängen 280—300 $\mu\mu$, die REERINK—VAN WIJK'sche Kurzwellenlampe emittiert Strahlen von der Wellenlänge c:a 250 $\mu\mu$. REERINK—VAN WIJK's Untersuchungen über die Wirkung von Bestrahlungen mit diesen zwei Wellenlängen bzw. Wellenlängengruppen auf Ergosterinlösungen (Bestrahlung in Küvetten bei vollständigem Sauerstoffausschluss) ergaben folgendes Resultat, welches wir mit den eigenen Worten der Verfasser wiedergeben (siehe VAN WIJK, REERINK und MÖRIKOFER: Sonnenstrahlung und Vitamin-D, Strahlentherapie, Bd. 39, H. 1, 1930). »Die langwellige Ultraviolettstrahlung ist für die D-Vitaminbildung wichtiger als die kurzwellige und zwar einmal, weil durch langwellige Bestrahlung ein viel grösserer Prozentsatz des Ergosterins in Vitamin D umgewandelt wird als durch kurzwellige Bestrahlung¹, und sodann, weil bei langwelliger Bestrahlung keine Nebenprodukte des Vitamins auftreten und, falls die Bestrahlung nicht allzulange fortgesetzt wird, auch

¹ Wenn zum Beispiel eine gewisse Ergosterinlösung durch Langwellenbestrahlung zu 50 bis 60 % der Ergosterinmenge in D-Vitamin umgewandelt wird, so ergibt die Kurzwellenbestrahlung unter sonst gleichen Verhältnissen nur $\frac{1}{10}$ davon oder weniger. Die kurzen Wellen zerstören nämlich schnell das gebildete D-Vitamin; kaum ist es gebildet, so wird es weiter umgebildet. Gegen die langen Wellen ist das D-Vitamin mehr resistent (REERINK und VAN WIJK, The Biochemical Journal, Vol. XXIII, No. 6, 1929).

keine weiteren Umsetzungsprodukte aus dem Vitamin entstehen, während durch kurzzeitige Bestrahlung die Hauptmenge des Ergosterins in antirachitisch unwirksame Nebenprodukte umgesetzt wird». Bei diesem zweiten Punkt ist es, in Übereinstimmung mit REERINK und VAN WIJK, angezeigt, darauf aufmerksam zu machen, dass es noch gar nicht festgestellt ist, ob die toxische Wirkung von Vitamin-D-haltigen Präparaten bei Überdosierung vom Vitamin selbst herrührt oder nicht vielmehr eine Eigenschaft der durch die Bestrahlung entstandenen Verunreinigungen ist. Ob diese eventuell toxisch wirkenden Verunreinigungen bei der Bestrahlung direkt aus dem Ergosterin, gleichzeitig mit dem D-Vitamin entstehen oder ob dieselben sich bei weiterer Bestrahlung sekundär aus dem D-Vitamin bilden, ist auch eine noch offene Frage.

Das gesagte erklärt, weshalb es beim Studium über die schädigenden Wirkungen der Ultraviolettstrahlen bzw. über die Distanz zwischen therapeutischen und schädigenden Dosen solcher Strahlen uns bedeutungsvoll erschien, Strahlen von bestimmten verschiedenen Längen direkt auf die Tiere einwirken zu lassen. Da es ausserdem a priori nicht ausgeschlossen war, dass das im Hautfett der lebenden Tiere vorhandene Ergosterin bei Einwirkung verschiedener Strahlen sich nach anderen Regeln umsetzen kann als das in Laboratorienreagenzien und in Laboratorienversuchen aufgelöste Ergosterin, so wuchs das Interesse für solche Versuche noch mehr.

Unsere Versuchsanordnung und Ergebnisse gehen aus folgender Zusammenstellung hervor:

Serie I.

15 Mäuse, beim Anfang des Versuches 3—4 Wochen alt; Nahrung unsere gewöhnliche Grundkost (laue ungekochte Vollmilch, weisses frisches Brot, mit Milch oder Wasser gebacken, dampfpräpariertes Haferkorn); tägliche Bestrahlung der Tiere mit REERINK—VAN WIJK's *Langwellenlampe* während 1 Stunde bei einem Lampenabstand von 70 cm. Elektrokardiographische Untersuchung in Amytalnarkose vor dem Anfang des Versuches und 1 1/2, 2 1/2, 3 1/2, 5 und 7 Monate nach dem Anfang desselben. Ekg = Elektrokardiogram.

Tier Nr.	Dauer des Versuches Monate	Bemerkenswerte Unterschiede der Ekg.	Histologische Untersuchung der inneren Organe					
1	1 $\frac{1}{2}$	Keine	Nicht ausgeführt.					
2	1 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
3	1 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
4	2 $\frac{1}{2}$	"	Herz, Lungen, Leber, Nieren ohne Bef.					
5	2 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
6	2 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
7	2 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
8	2 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
9	3 $\frac{1}{2}$	"	Nicht ausgeführt.					
10	3 $\frac{1}{2}$	"	"	"	"	"	"	"
11	7	"	Herz, Lungen, Leber ohne Bef.					
12	7	"	Herz, Lungen, Nieren ohne Bef.; Leber grosse typische Nekrosen.					
13	7	"	Herz, Lungen, Nieren ohne Bef.; Leber kleine beginnende Nekrosen.					
14	7 $\frac{3}{4}$	"	Herz, Lungen, Leber, Nieren ohne Bef.					
15	7 $\frac{3}{4}$	"	"	"	"	"	"	"

Serie II.

9 Mäuse, beim Anfang des Versuches 3—5 Wochen alt; Bestrahlung mit REERINK—VAN WIJK's *Kurzwellenlampe*; vor dem Anfang des Versuches und 1 $\frac{1}{2}$, 3 und 7 Monate nach dem Anfang desselben electrokardiographiert; sonst alles wie in Serie I.

Tier Nr.	Dauer des Versuches Monate	Bemerkenswerte Unterschiede der Ekg.	Histologische Untersuchung der inneren Organe					
1	1 $\frac{1}{2}$	Keine	Nicht ausgeführt					
2	7	"	Herz, Lungen, Leber, Nieren ohne Bef.					
3	7	"	"	"	"	"	"	"
4	7	"	"	"	"	"	"	"
5	7	"	Grobtropf. Verf. der Leber; sonst keine Bef.					
6	7 $\frac{3}{4}$	"	"	"	"	"	"	"
7	7 $\frac{3}{4}$	"	"	"	"	"	"	"
8	7 $\frac{3}{4}$	"	"	"	"	"	"	"
9	7 $\frac{3}{4}$	"	"	"	"	"	"	"

Serie III. Kontrollserie.

7 Mäuse; beim Anfang des Versuches 3—5 Wochen alt; vor dem Anfang der Beobachtungen und 1 1/2, 2 1/2, 3 1/2, 5 und 7 Monate nach dem Anfang desselben elektrokardiographiert; nicht bestrahlt; sonst wie in den Serien I und II.

Tier Nr.	Dauer des Versuches Monate	Bemerkenswerte Unterschiede der Ekg.	Histologische Untersuchung der inneren Organe					
1	3	Keine	Herz, Lungen, Leber, Nieren ohne Bef.					
2	7	"	"	"	"	"	"	"
3	7	"	"	"	"	"	"	"
4	7	"	"	"	"	"	"	"
5	7	"	"	"	"	"	"	"
6	7	"	"	"	"	"	"	"
7	7	"	"	"	"	"	"	"

Wenn wir davon absehen, dass 2 der mit Langwellen bestrahlten Tiere Leberveränderungen zeigten von derselben Natur wie diejenigen, die wir als Folge langdauernder Bestrahlung mit gewöhnlicher Quarzlampe beschrieben haben (*Acta paed.*, Vol. XII, 1932), blieb das Ergebnis also ganz negativ. Noch nach einer 7—8 Monate langer Bestrahlungsperiode mit täglicher 1-stündiger Bestrahlung konnten Läsionen der inneren Organe nicht nachgewiesen werden. Dass Hautläsionen auch fehlten, sei hier gleichzeitig bemerkt.

Um den eventuell sich erhebenden wichtigen Einwand ausschliessen zu können, dass die von uns benutzten Lampen vielleicht so geringe Ultraviolettstrahlenmengen emittieren, dass dieselben überhaupt, also auch prophylaktisch und therapeutisch unwirksam sind, haben wir eine Reihe Rattenversuche angestellt, deren Anordnung und Ergebnisse aus der folgenden tabellarischen Übersicht hervorgeht. Die Tiere entstammten alle aus unserem gewöhnlichen, seit Jahren benutzten Laboratoriumstamm. Sie wurden im Alter von 4—6 Wochen auf die rachitogene Kost McCollums 3143 gestellt (Maiskörner 33 %, Weizenkörner 33 %, Weizenkleber 15 %, Gelatine 15 %, CaCO_3 3 %, NaCl 1 %). Nach ca. 5 Wochen wurden die Tiere ge-

tötet und danach röntgenologisch untersucht (Aufnahme von den Kniegelenken).

In dieser Tabelle bedeutet + deutlich und gut ausgeprägte rachitische Veränderungen im Röntgenbilde des Kniegelenkes; ++ bedeutet stark bis intensiv ausgeprägte solche Veränderungen; ± bedeutet schwache Andeutung und \pm vielleicht eine Spur dazu; — bedeutet normales Röntgenbild ohne Andeutung rachitischer Veränderungen. LW = Langwellenlampe, KW = Kurzwellenlampe. Lampenabstand immer 70 cm.

Beim Vergleich mit dem früher gesagten zeigt die Tabelle, wie enorm die Distanz zwischen den nützlichen und schädlichen Ultraviolettstrahlendosen auch im Tierversuch ist, und zwar gilt dies sowohl den längeren wie den kürzeren Wellen. Die Tabelle zeigt auch, dass REERINK—VAN WIJK's Kurzwellenlampe im Tierversuch prophylaktisch eher effektiver ist als die Langwellenlampe dieser Autoren, was angesichts REERINK—VAN WIJK's obenerwähnter Küvettenversuche auffallen würde, falls die beiden verschiedenen Lampen gleich grosse Energiemengen emittieren sollten, worüber wir indessen nicht orientiert sind.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde ja — mangels messender Apparate — nicht mit absoluten Grössen strahlender Energie gearbeitet, sondern es handelt sich hier nur um orientierende Abschätzung der Relation nützlicher zu schädlicher Ultraviolettstrahlenmengen. Der Mangel an absoluten Werten für die benutzten Strahlendosen muss auch berücksichtigt werden, falls man die obenstehenden Ergebnisse vergleichen will mit den von den drei erstgenannten von uns erhaltenen Schädigungen an Mäusen durch langdauernde Bestrahlung mit gewöhnlicher Quarzlampe (*Acta pæd.*, Vol. XII, 1932). Hier sei nur zugefügt, dass sowohl die Langwellen wie die Kurzwellenlampe REERINK—VAN WIJK's erst nach mehr als $\frac{1}{4}$ -stündiger Einwirkung bei Kindern Hauterythem hervorriefen, währenddem die gewöhnliche Quarzlampe hierfür nur 3 Minuten brauchte.

Serie	Nummer des Tieres	Mc Collum Kost ein- gesetzt	Erste Bestrah- lung	Letzte Bestrah- lung	Art der Bestrah- lung	Bestrah- lungs- Zeit Minu- ten	Bestrah- lungen pro Woche	Gesamt- zahl der Bestrah- lungen	Totale bestrah- lungs- Zeit Minuten	Röntgen- unter- such.	Ergeb- nisse
I	1	9/11 1932	12/11 1932	12/12 1932	LW	5	1	6	30	17/12 1933	++
	2	"	"	"	"	5	1	6	30	"	++
	3	"	"	"	"	5	1	6	30	"	++
	4	"	"	"	"	5	1	6	30	"	++
II	5	"	"	"	"	5	2	12	60	"	++
	6	"	"	"	"	5	2	12	60	"	++
	7	"	"	"	"	5	2	12	60	"	++
	8	"	"	"	"	5	2	12	60	"	++
III	9	"	"	"	KW	5	1	6	30	"	—
	10	"	"	"	"	5	1	6	30	"	—
	11	"	"	"	"	5	1	6	30	"	—
	12	"	"	"	"	5	1	6	30	"	—
IV	13	"	"	"	"	5	2	12	60	"	—
	14	"	"	"	"	5	2	12	60	"	—
	15	"	"	"	"	5	2	12	60	"	—
	16	"	"	"	"	5	2	12	60	"	—
V Kontroll- serie	17	"	"	"	"	"	"	"	"	"	+(++)
	18	"	"	"	"	"	"	"	"	"	++
	19	"	"	"	"	"	"	"	"	"	++
	20	"	"	"	"	"	"	"	"	"	+(++)

VI	21	22/12 1932	20/12 1932	1/12 1933	LW	6	1	6	30	1/12 1933	++
	22	"	"	"	"	6	1	6	30	"	++

Zusammenfassung.

Sowohl langwellige wie kurzwellige Ultraviolettstrahlen schützen in kleinen Dosen auf Rachitiskost gestellte Ratten gegen Rachitis. Bei Verwendung der REERINK—VAN WIJK'schen Langwellenlampe, deren Strahlen das Gebiet 280—300 $\mu\mu$ umfassen, schützten 1 bis 2 mal in der Woche ausgeführte Bestrahlungen von 2—5 Minuten langer Dauer mit wenigen Ausnahmen die Tiere vollständig oder fast vollständig vor Rachitis. Dieselbe oder vielleicht noch stärkere antirachitische Wirkung übte die REERINK—VAN WIJK'sche Kurzwellenlampe, deren Strahlen ziemlich genau die Wellenlänge 250 $\mu\mu$ haben. Enorme Überdosierung mit diesen beiden Strahlenquellen bzw. Strahlengruppen an Mäusen, sogar tägliche 1-stündige Bestrahlung dieser Tiere während 7—8 Monate, riefen keine an den lebenden Tieren nachweisbare elektrokardiographische Herzveränderungen vor, und bei der Section und histologischen Untersuchung der Tiere wurden Veränderungen der inneren Organe ganz vermisst (abgesehen davon, dass ein Tier ausgesprochene und ein Tier leichte Lebernekrosen zeigte). Dies lässt den wahrscheinlichen Schluss zu, dass die Distanz zwischen therapeutisch genügenden und schädlichen Ultraviolettstrahlendosen sehr gross ist.

